

ΥΠΕΡΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΛΙΒΑΔΑΣ ΣΑΡΑΝΤΗΣ, ΜΑΓΙΑΚΟΥ ΜΑΡΙΑ - ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ-ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΑΧΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣ/ΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».

Περίληψη

Υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός καλείται η ανεπαρκής λειτουργία των όρχεων λόγω πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης. Τα αίτια του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού διαχωρίζονται σε συγγενή και επίκτητα, με συχνότερα το σύνδρομο Klinefelter και τον υπογοναδισμό της τρίτης ηλικίας. Η κλινική εικόνα του υπογοναδισμού διαμορφώνεται ανάλογα με το χρόνο εγκατάστασης του και αντίστοιχα μεταβάλλονται τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και την εργαστηριακή διερεύνηση. Συνήθως, μετεφηβικά διαπιστώνονται χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης με απρόσφορα υψηλές τιμές γοναδοτροφινών. Η αντιμετώπιση του υπογοναδισμού ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα.

ΥΠΟΜΝΗΜΑ (Συνοπτική ορολογία)

- Υ-Υ-Γ:** Υποθαλαμικός - Υποφυσιακός – Γοναδικός άξονας
GnRH: Εκλυτική Ορμόνη των Γοναδοτροφινών
LH: Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
FSH: Θυλακιοτρόπος Ορμόνη
SHBG: Σφαιρίνη δεσμεύουσα τα στεροειδή του φύλου
TeBG: Σφαιρίνη δεσμεύουσα την Τεστοστερόνη
DHT: Διυδροτεστοστερόνη
hCG: Ανθρώπινη Χοριακή Γοναδοτροφίνη
AIS: Androgen Insensitivity Syndrome, Ελαττωμένα Ευαισθησία στα Ανδρογόνα
PSA: Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο
ΣΚ: Σύνδρομο Klinefelter

Summary

Insufficient testicle function due to primary testicular damage is called hypergonadotrophic hypogonadism. The causes of hypergonadotrophic hypogonadism are variable and can be classified as congenital and acquired. Klinefelter's syndrome and hypogonadism of the aging male constitute the most common pathogenetic mechanisms. The clinical picture of hypogonadism depends on its time of initiation and the laboratorial findings depend upon the age at investigation. In general, postpubertally, low levels of testosterone are detected with disproportionately high gonadotrophin values. The management of the hypogonadism varies depending on the age of the patient and the perspectives of intervention.

1. Εισαγωγή

Η φυσιολογική λειτουργία του γεννητικού συστήματος του άνδρα προϋποθέτει την άρτια λειτουργικότητα του υποθαλαμικού-υποφυσιακού-γοναδικού (ΥΥΓ) άξονα. Από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου απελευθερώνεται κατά ώσεις η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (GnRH), η οποία μέσω του πυλαίου υποφυσιακού δικτύου καταλήγει στην υπόφυση, διεγείροντας την έκκριση των γοναδοτροφινών, της ωχρινοτρόπου (LH) και της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Οι γοναδοτροφίνες επάγουν την έκκριση της τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig των όρχεων (δράση LH) και την ωρίμανση των σπερματικών κυττάρων (δράση FSH). Σε περίπτωση ανεπαρκούς λειτουργίας των όρχεων λόγω πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης, διεγείρεται η έκκριση των γοναδοτροφινών μέσω του μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης. Η διαταραχή αυτή καλείται υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός (1-3).

2. Αιτιολογία – Κλινική παρουσίαση

Τα Αίτια του Υπεργοναδοτροφικού Υπογοναδισμού διακρίνονται σε Συγγενή και Επίκτητα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Αίτια Υπεργοναδοτροφικού Υπογοναδισμού

Συγγενή

- Σύνδρομο Klinefelter
- Άλλες χρωμοσωμικές διαταραχές (σύνδρομο Noonan, XX άρρεν, σύνδρομο XYY)
- Μυοτονική Δυστροφία
- Γοναδική Δυσγενεσία
- Διαταραχές στη σύνθεση των ανδρογόνων
- Διαταραχή στην ανταπόκριση του τελικού οργάνου στα ανδρογόνα (Έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα)
- Ανεπάρκεια 5α-ρεδουκτάσης
- Μετάλλαξη του υποδοχέα της FSH

Επίκτητα

- Κίρσοκήλη
- Τραύμα
- Συστροφία όρχεος
- Λοιμώξεις, κυρίως παρωτίτιδα
- Ακτινοβολία
- Αυτοάνοση καταστροφή
- Κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών
- Μεσογειακή Αναμμία -Αιμοχρωμάτωση
- Φάρμακα (Αλκυλιωτικοί παράγοντες, Σουραμίνη, Κετοκοναζόλη, Γλυκοκορτικοειδή, Σπειρονολακτόνη)
- Τοξίνες Περιβάλλοντος – «Ενδοκρινικοί διαταράκτες»
- Χρόνια νόσος (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, Κίρρωση ήπατος)
- Σύνδρομο απλασίας των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli cell-only syndrome)
- Υπογοναδισμός τρίτης ηλικίας

A. Συγγενή Αίτια

Σύνδρομο Klinefelter (ΣΚ): Οφείλεται στην παρουσία ενός πρόσθετου Χ χρωμοσώματος (47,ΧΥ), η συχνότητα του κυμαίνεται από 1:500 έως 1:1000 και αποτελεί το συχνότερο αίτιο πρωτοπαθούς υπογοναδισμού. Ο καρυότυπος 47,ΧΥ απαντάται σε ποσοστό 80–90%, ενώ σπανιότερα (10%) παρατηρείται μωσαϊκό (46,ΧΥ/47,ΧΥ). Άλλες παραλλαγές του καρυότυπου (48,ΧΧΥΥ - 48,ΧΧΧΥ - 49,ΧΧΧΥΥ και 49,ΧΧΧΧΥ) είναι εξαιρετικά σπάνιες. Η διαταραχή οφείλεται στο μη διαχωρισμό των Χ χρωμοσωμάτων κατά τη φάση της μείωσης και μπορεί να έχει πατρική (50-60%) ή μητρική (40-50%) προέλευση. Πολύ συχνά το σύνδρομο δεν διαγιγνώσκεται στα πρώτα χρόνια ζωής και αναγνωρίζεται κατά ή μετά την εφηβεία. Η υπογονιμότητα/αζωοσπερμία είναι το αποτέλεσμα ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων και συναντάται σε όλους τους ασθενείς με γονότυπο 47,ΧΥ. Ασθενείς όμως με μωσαϊκό (46,ΧΥ/47,ΧΥ) μπορεί να είναι γόνιμοι. Άτομα με ΣΚ εκτός από τον κλασικό φαινότυπο του υπογοναδισμού, μπορεί να παρουσιάζουν επιπλέον και διανοητικές διαταραχές, όπως δυσλεξία, διαταραχή της προσοχής, δυσκολία στην ανάγνωση και την κατανόηση του γραπτού λόγου και, γενικώς, μαθησιακές δυσκολίες. Συγκεκριμένα, στο 70% των ασθενών διαπιστώνονται μικρού βαθμού αναπτυξιακές και μαθησιακές δυσκολίες. Οι ασθενείς με το ΣΚ εμφανίζουν επίσης σε μεγάλο ποσοστό πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (55%), κίρσοιδεις διατάσεις του φλεβικού δικτύου (20-40%), φλεβικά έλκη (10-20%) και αυξημένη επίπτωση αυτοάνοσων νοσημάτων όπως ερυθρηματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή σύνδρομο Sjögren. Επίσης, κατά την εφηβεία παρατηρείται γυναικομαστία σε ποσοστό 30-50%. Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του στήθους είναι 20 φορές υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ αυξημένη πιθανότητα (RR:1,6%) υπάρχει και για την ανάπτυξη άλλων νεοπλασιών (λευχαιμία, λεμφώματα Hodgkin κ.α) (4).

Σύνδρομο Noonan: Το σύνδρομο αυτό (1 ανά 1.000-2.500 άνδρες) θεωρείται το αντίστοιχο του συνδρόμου Turner στις γυναίκες και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου PTPN11. Επισυμβαίνει σποραδικά με οικογενή κατανομή, κληρονομούμενο με τον σωματικό επικρατούμενο χαρακτήρα. Ο φαινότυπος ποικίλλει τόσο, ώστε σε ορισμένες ελαφρές περιπτώσεις να μη τίθεται η διάγνωση. Συνήθως οι πάσχοντες παρουσιάζουν ελαστικότητα του δέρματος, βλεφαρόπτωση, επίπεδη μύτη, υπερτελορισμό, θολωτή υπερώρα, βραχύ 4° μετακάρπιο, βραχύ λαιμό και χαμηλό ανάστημα. Επίσης, παρουσιάζουν καρδιακές ανωμαλίες (κυρίως στένωση της πνευμονικής αρτηρίας) και κρυπορχία ή/και μικρό μέγεθος όρχεων (5).

Μυοτονική Δυστροφία: Κληρονομείται με σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από υπογοναδισμό, μυϊκή αδυναμία και κροταφική αλωπεκία.

Η ασθένεια παρουσιάζει γονοτυπική και φαινοτυπική ετερογένεια και σε πολλούς πάσχοντες έχουν ταυτοποιηθεί πολυμορφισμοί του γονιδίου DMPK που συνδέονται με τη νόσο. Ο υπογοναδισμός διαπιστώνεται συνήθως μετά την ηλικία των 40 ετών. Εργαστηριακά διαπιστώνεται αζωοσπερμία, υψηλά επίπεδα γοναδοτροφινών και επίπεδα τεστοστερόνης στα κατώτερα φυσιολογικά όρια (3).

Διαταραχές στη σύνθεση των ανδρογόνων: Πρόκειται για σπάνιες διαταραχές που οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα που ενέχονται στη βιοσύνθεση των ανδρογόνων και οδηγούν σε ανεπαρκή σύνθεση τεστοστερόνης. Στους άνδρες παρατηρείται υπογοναδισμός σε διαταραχή της 17-υδροξυλάσης/17-λυάσης που συνδυάζεται με αρτηριακή υπέρταση και άρρενα ψευδερμαφροditισμό. Επίσης, υπογοναδισμός παρατηρείται σε διαταραχή της 3β-υδροξυ-στεροειδικής δευδρογενάσης ή σε διαταραχή της 17-κετο-ρεδουκτάσης (6,7).

Ανεπάρκεια της 5α-ρεδουκτάσης: Πρόκειται για νόσο που μεταβιβάζεται με σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε αδυναμία μετατροπής της τεστοστερόνης στο ισχυρό ανδρογόνο διυδροτεστοστερόνη (DHT). Οι πάσχοντες έχουν έξω γεννητικά όργανα θήλεος με ελαφρά αρρενοποίηση μέχρι την εφηβεία, οπότε βαθμιαία αναπτύσσονται δευτερογενή ανδρικά χαρακτηριστικά. Η διάγνωση βασίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις και στον αυξημένο λόγο τεστοστερόνης προς DHT. Ο λόγος αυτός αναδεικνύεται προεφηβικά μετά διέγερση με hCG, ενώ μετεφηβικά αρκούν οι βασικές τιμές τεστοστερόνης και DHT (8).

Σύνδρομο αμφοτερόπλευρης ανορχίας: Πρόκειται για μια εξαιρετικά σπάνια πάθηση (1/20.000 άνδρες). Θεωρείται ότι οφείλεται σε βλάβη ή καταστροφή των εμβρυϊκών όρχεων από συστροφή, αγγειακή διαταραχή ή λοίμωξη. Οι εμβρυϊκοί όρχεις αρχικά λειτουργούν φυσιολογικά, αφού η διαμόρφωση των έξω γεννητικών οργάνων είναι φυσιολογική, αλλά υποστρέφουν μεταγενέστερα, και ως αναμένεται, δεν αναπτύσσονται τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου. Ο καρυότυπος είναι φυσιολογικός (46,XY), οι τιμές των FSH και LH είναι υψηλές και τα επίπεδα της τεστοστερόνης μειωμένα χωρίς ανταπόκριση στη διέγερση με hCG, εύρημα που βοηθά στη διαφορική διάγνωση και αποκλείει την αμφοτερόπλευρη κρυπορχία (9).

Ελαττωμένη ευαισθησία στα ανδρογόνα (Androgen Insensitivity Syndrome -AIS), μερική (σύνδρομο Reifenstein) ή ολική (σύνδρομο θηλεοποιητικού όρχεος): Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων, χαρακτηρίζεται από μερική ή ολική απουσία απάντησης του οργανου στόχου στα ανδρογόνα, και κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Στο σύνδρομο Reifenstein, οι ασθενείς έχουν φαινότυπο άρρενος με ατελή αρρενοποίηση. Το σύνδρομο περιλαμβάνει κρυπορχία, ανικανότητα

παραγωγής σπέρματος, υποσπαδία και γυναικομαστία. Η τριχοφυΐα σώματος και προσώπου είναι περιορισμένη. Εργαστηριακά διαπιστώνεται καρυότυπος 46,XY, υψηλά επίπεδα γοναδοτροφινών, φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, αλλά απουσία σπερματοζωαρίων. Στα πάσχοντα άτομα και ανάλογα με το βαθμό της διαταραχής, μπορεί στη γέννηση να τεθεί θέμα φύλου ανατροφής (sex of rearing). Το σύνδρομο θηλεοποιητικού όρχεος αποτελεί τη βαρύτερη μορφή του συνδρόμου και οι ασθενείς έχουν φυσιολογικό 46,XY καρυότυπο, έξω γεννητικά όργανα φυσιολογικού θήλεος με κόλπο που καταλήγει τυφλά. Τα άτομα αυτά ανατρέφονται ως θήλεα και στις περιπτώσεις αυτές οι όρχεις πρέπει να αφαιρούνται για τον κίνδυνο ανάπτυξης κακαοήθους νεοπλασίας (1).

Σύνδρομο απλασίας των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli cell-only syndrome): Το σύνδρομο απλασίας των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου είναι μια εξαιρετικά σπάνια νοσολογική οντότητα στην οποία παρατηρείται μειωμένο μέγεθος των σπερματικών σωληναρίων με παρουσία κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli) και υπερπλασία των κυττάρων Leydig, αλλά απουσία των γεννητικών κυττάρων. Τα αίτια του συνδρόμου δεν είναι πλήρως γνωστά αν και έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες, όπως π.χ η συγγενής απουσία των αρχέγονων κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου λόγω αποτυχίας της μετανάστευσης τους από τη γεννητική ακρολοφία κατά την εμβρυογένεση. Επίσης έχει ενοχοποιηθεί η έκθεση σε χημικά και τοξίνες, αν και η επίδραση αυτή δεν είναι τεκμηριωμένη. Οι πάσχοντες έχουν αζωοσπερμία, φυσιολογικά επίπεδα LH και τεστοστερόνης και αυξημένα επίπεδα FSH. Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται μόνο με βιοψία των όρχεων (1,3).

B.Επίκτητα αίτια

Αμφοτερόπλευρη συστροφή: Συμβαίνει πολύ σπάνια, αλλά οδηγεί σε καταστροφή των όρχεων.

Ορχίτιδα από παρωτίτιδα: Οι ασθενείς, που προσβάλλονται μετεφηβικά από παρωτίτιδα, έχουν πιθανότητα να παρουσιάσουν ορχίτιδα περίπου 25%, και, εξ αυτών ποσοστό περίπου 50% θα είναι υπογόνιμοι. Συνήθως οι πάσχοντες έχουν αυξημένα επίπεδα FSH και ολιγοασθενοσπερμία, ενώ τα επίπεδα τεστοστερόνης και LH είναι συνήθως φυσιολογικά (2).

Διαταραχή από Ενδοκρινικούς Διαταράκτες (Endocrine Disruptors): Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι ουσίες που μιμούνται τις ορμόνες, με αποτέλεσμα να παρεμβαίνουν στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, διεγείροντας ή αναστέλλοντας τη φυσιολογική παραγωγή των ορμονών. Πολλές χημικές ουσίες είναι ενδοκρινικοί διαταράκτες, και όλο και περισσότεροι ανακαλύπτονται καθημερινά. Τέτοιες ουσίες βρίσκονται στα φυτοφάρμακα, τα απορρυπαντικά,

τα καλλυντικά και τα πλαστικά που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα συσκευασίας. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες δεν προκαλούν απαραίτητως άμεσα επιπτώσεις στην υγεία, και συχνά, μεσολαβεί πολύ μεγάλος χρόνος μεταξύ της έκθεσης στη χημική ουσία και της προκαλούμενης διαταραχής. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες στον άνδρα μπορεί να επηρεάσουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα τεστοστερόνης και οιστρογόνων οδηγώντας σε υπογοναδισμό ή και διαταραχές στη σπερματογένεση (11,12).

Μεσογειακή Αναιμία – Αιμοχρωμάτωση: Η αυξημένη αναπόθεση σιδήρου λόγω Αιμοχρωμάτωσης ή Μεσογειακής Αναιμίας μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των γονάδων ή/και δυσλειτουργία των γοναδοτρόφων κυττάρων, οδηγώντας σε υπεργοναδοτροφικό ή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, αντίστοιχα. Η διάγνωση βασίζεται στα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης, τα συνοδά συμπτώματα και τεκμηριώνεται με οστεομελική βιοψία (10).

Υπογοναδισμός τρίτης ηλικίας: Η ανεπάρκεια τεστοστερόνης προιούσης της ηλικίας αποτελεί το συχνότερο αίτιο υπογοναδισμού. Το γεγονός πως η επίπτωση του υπογοναδισμού αυξάνει με την ηλικία φαίνεται καθαρά από την μελέτη των Harman και συν. Οι ερευνητές αυτοί βρήκαν επίπεδα τεστοστερόνης <325 ng/dl σε 12% των ανδρών ηλικίας 50-60 ετών, σε 20% των ανδρών ηλικίας 60-70 ετών, σε 30% των ανδρών 70-80 ετών, και σε 50% των ανδρών που ήταν μεγαλύτεροι των 80 ετών. Η αναγκαιότητα χορήγησης τεστοστερόνης σε άνδρες με αυτή την μορφή υπογοναδισμού αμφισβητείται, υπάρχει δε πληθώρα δεδομένων στη βιβλιογραφία για τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους της χορήγησης τεστοστερόνης στα άτομα αυτά (13,14).

3. Κλινική εικόνα

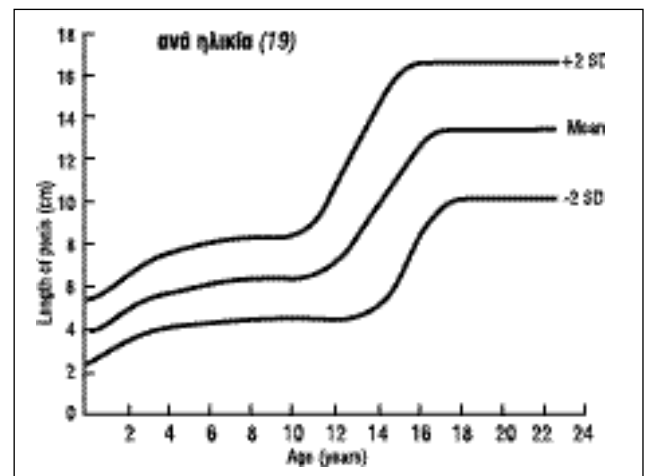
Η γενική κλινική εικόνα του υπογοναδισμού διαμορφώνεται ανάλογα με το χρόνο εγκατάστασης του και την βαρύτητα. Αν η βλάβη στους όρχεις επισυμβεί κατά τους πρώτους μήνες της εμβρυϊκής ζωής, δηλαδή κατά την περίοδο της διαφοροποίησης των γεννητικών πόρων και του ουρογεννητικού κόλπου, θα έχουμε γέννηση άρρενος με αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα (ανεπαρκής αρρενοποίηση). Αν η βλάβη εγκατασταθεί προεφηβικά, τότε ο υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από την απουσία των κλινικών χαρακτηριστικών της ήβης και εμφάνιση ευνουχειδών σωματικών αναλογιών. Επιπλέον, δεν θα παρατηρηθεί ωρίμανση της φωνής, θα υπάρχει μειωμένη ανάπτυξη των μυών και έλλειψη σεξουαλικού ενδιαφέροντος, και ως αναμένεται απουσία σπερματογένεσης. Τέλος, αν η βλάβη εγκατασταθεί μετά την ήβη, τα σημεία και τα συμπτώματα του υπογοναδισμού είναι δυσκολότερο να εντοπιστούν και περιλαμβάνουν κόπωση, μείωση της επιθυμίας για σεξουαλική δραστηριότητα, στυτική

δυσλειτουργία, μείωση της διανοητικής απόδοσης, κατάθλιψη, μείωση μυϊκής μάζας και ισχύος και υποστροφή των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Τόσο στην προεφηβική όσο και στην μετεφηβική εγκατάσταση του υπογοναδισμού μπορεί να παρατηρηθεί οστεοπενία και ήπια αναιμία (15,16).

4. Αντικειμενική Εξέταση

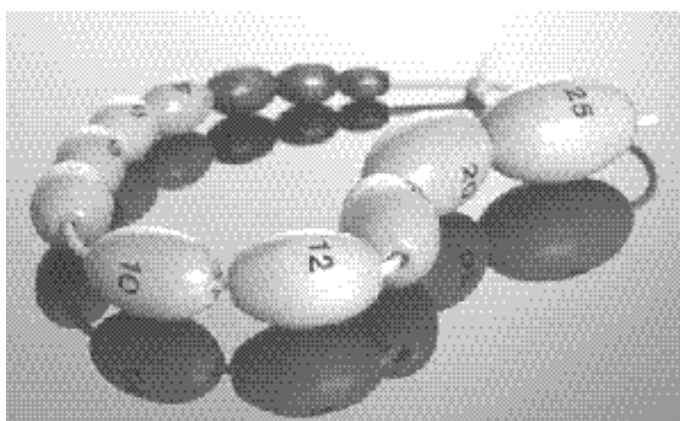
Κατά την κλινική εξέταση, ελέγχονται μεταξύ άλλων: α) η σωματική διάπλαση με στόχο την αναζήτηση ευνουχειδών αναλογιών. Οι αναλογίες του σώματος θεωρούνται ευνουχειδείς όταν ο λόγος της απόστασης κεφαλής-εφήβαιο προς εφήβαιο-πέλμα είναι μικρότερος από 0.92 και όταν το άνοιγμα των άνω άκρων (arm span) ξεπερνά το ανάστημα κατά 3 εκατοστά. Βέβαια, αυτές οι αναλογίες ποικίλλουν ανάλογα με τη φυλή και το έθνος, β) η κατανομή της δευτερογενούς τρίχωσης, γ) η τυχόν παρουσία γυναικομαστίας και δ) η εμφάνιση των έξω γεννητικών οργάνων.

Το μέγεθος του πέους στην παιδική ηλικία εκτιμάται με βάση ειδικά διαγράμματα που έχουν διαμορφωθεί από μετρήσεις κατά τεκμήριο φυσιολογικού πληθυσμού (Εικόνα 1). Συγκεκριμένα, προεφηβικά, το μήκος του πέους όταν είναι χαλαρό κυμαίνεται από 2 έως 6 cm και το πλάτος του είναι λιγότερο από 2 cm. Στον ενήλικο, το μήκος του πέους σε στύση κυμαίνεται συνήθως από 10-17 cm και το πλάτος του σε χαλάρωση είναι μεγαλύτερο από 3cm. Ο όγκος των όρχεων προεφηβικά είναι μικρότερος από 4ml, περιηβικά κυμαίνεται από 4-15ml, ενώ στον ενήλικο από 15-30ml. Πολύτιμο εργαλείο για την εκτίμηση του όγκου των όρχεων στην καθημερινή κλινική πράξη είναι το ορχιδόμετρο του Prader (Εικόνα 2).



Εικόνα 1

Κατά την κλινική εξέταση πρέπει να αξιολογείται και η σύσταση/υφή των όρχεων, η οποία οφείλεται κατ'εξοχήν



Εικόνα 2: Το ορχιδόμετρο του Prader

στο σπερματικό επιθήλιο. Αν η βλάβη συνέβη πριν την εφηβεία οι όρχεις είναι μικροί και σκληροί, ενώ αν η βλάβη εμφανίστηκε μετεφηβικά, οι όρχεις έχουν μαλθακή σύσταση. Στον Πίνακα II αναφέρονται τα χαρακτηριστικά κλινικά γνωρίσματα του υπογοναδισμού ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης του, δηλαδή πριν ή μετά από την ολοκλήρωση της εφηβείας (17-19).

Όργανα -Λειτουργία	Προεφηβικά	Μετά την ολοκλήρωση της Ήβης
Οστά	Ευνουχοειδείς Αναλογίες Οστεοπόρωση	Οστεοπενία, Οστεοπόρωση
Λάρυγγας	Ανώριμη φωνή	Καμία αλλαγή
Τρίχωση	Απουσία ή αραιή τρίχωση προσώπου, εφηβαίου, μασχαλών	Καμία αλλαγή στην κατανομή της τρίχωσης, αλλά μειωμένη πυκνότητα
Δέρμα	Έλλειψη σμήγματος και ακμής, λεπτές ρυτίδες	Ατροφία, ωχρότητα, λεπτές ρυτίδες
Μυελός των Οστών	Αναιμία	Αναιμία
Μυϊκός Ιστός	Ανεπαρκής ανάπτυξη	Μειωμένη μυϊκή μάζα
Λιπώδης ιστός	Αύξηση	Αύξηση
Πέος	Μικρό μέγεθος	Καμία αλλαγή
Προστάτης	Μικρό μέγεθος	Ατροφικός
Σπερματογένεση	Απουσία	Στοιχεία οπισθοδρόμησης
Εκσπερμάτιση	Καθόλου ή μικρός όγκος σπερματικού υγρού	Μειωμένος όγκος σπερματικού υγρού
Επιθυμία για σεξ. δραστηριότητα (libido)	Μη αναπτυγμένη	Απώλεια
Σεξουαλική ικανότητα	Μη αναπτυγμένη	Στυτική δυσλειτουργία

5. Εργαστηριακή Διερεύνηση

Α.Βασικές τιμές Ορμονών

Ο βασικός ορμονικός έλεγχος καθορίζεται από την ηλικία και περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των βασικών τιμών των γοναδοτροφινών (LH και FSH), της τεστοστερόνης (ολικής και ελεύθερης) και της ειδικής σφαιρίνης με την οποία συνδέεται στο πλάσμα η τεστοστερόνη (SHBG). Συνήθως στα παιδιά μετρούμε μόνο βασικές τιμές γοναδοτροφινών και ολικής τεστοστερόνης, και η αξιολόγηση γίνεται ανάλογα με την ηλικία ή το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner (Πίνακας III). Ο ΥΓΓ άξονας παραμένει διεγερμένος τα

ΠΙΝΑΚΑΣ III: Τιμές γοναδοτροπινών και τεστοστερόνης πλάσματος σε φυσιολογικά αγόρια ανάλογα με το στάδιο της ήβης

	LH (u/l)	FSH (u/l)	Τεστοστερόνη (ng/dl)
Στάδιο ήβης I	1,3-9,1	1,0-6,0	<40
Στάδιο ήβης II	2,9-11,7	1,7-5,4	516±283
Στάδιο ήβης III	3,8-11,6	2,2-4,5	2100±1578
Στάδιο ήβης IV	4,3-9,3	1,5-6,7	3730± 1240
Στάδιο ήβης V			4390 ± 1188

πρώτα δύο χρόνια μετά τη γέννηση, είναι κατεσταλμένος κατά την παιδική ηλικία, και επαναδιεγείρεται κατά την εφηβική περίοδο. Κατά συνέπεια, κατά την παιδική (προεφηβική) ηλικία οι βασικές τιμές γοναδοτροφινών και τεστοστερόνης είναι χαμηλές (<40ng/dl) και μη διαγνωστικές.

Η LH εκκρίνεται κατά ώσεις και γι' αυτό συνιστάται να μετρώνται τρία διαδοχικά δείγματα με μεσοδιάστημα 6-18 λεπτά και να υπολογίζεται η μέση τιμή (στην πράξη οι τρεις διαδοχικές μετρήσεις σπάνια εφαρμόζονται). Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται από 5-20 IU/l. Πρέπει να τονιστεί ότι τα επίπεδα της LH αξιολογούνται με βάση την αντίστοιχη τιμή τεστοστερόνης, και αντίστροφα. Χαμηλές τιμές τεστοστερόνης πλάσματος σε συνδυασμό με χαμηλή τιμή LH υποδηλώνει υποθαλαμική ή υποφυσιακή διαταραχή (δευτεροπαθής ή υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός), ενώ χαμηλή τεστοστερόνη με υψηλή LH υποδηλώνει πρωτοπαθή ανεπάρκεια των όρχεων (πρωτοπαθής ή υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός). Οι φυσιολογικές τιμές της FSH στο πλάσμα κυμαίνονται από 5-20IU/l. Χαμηλά επίπεδα FSH (σε συνδυασμό με χαμηλή LH) δηλώνουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, ενώ μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων της FSH (με φυσιολογική LH) είναι συμβατή με διαταραχή του σπερματικού επιθηλίου (20).

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης κατά την παιδική (προεφηβική) ηλικία είναι χαμηλά και αυξάνουν

προοδευτικά κατά την εφηβεία (Πίνακας III). Οι φυσιολογικές τιμές της τεστοστερόνης στον άνδρα κυμαίνονται από 300-1000 ng/dl. Η τεστοστερόνη εκκρίνεται κατά ώσεις κάθε 60-90 λεπτά. Τα επίπεδα τεστοστερόνης παρουσιάζουν κirkάδεια διακύμανση και τα υψηλότερα επίπεδα παρατηρούνται το πρωί ενώ τα χαμηλότερα κατά τις 18.00-22.00. Σε νεαρούς άνδρες η ημερήσια διακύμανση των επιπέδων τεστοστερόνης φθάνει το 35% (21).

Η τεστοστερόνη κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη με πρωτεΐνες, ειδικότερα με την αλβουμίνη και με μια ειδική σφαιρίνη που δεσμεύει την τεστοστερόνη (TeBG ή SHBG). Το συνδεδεμένο και το δραστικό κλάσμα της τεστοστερόνης βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία. Το δραστικό κλάσμα της τεστοστερόνης (1-3% της ολικής) εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα της SHBG, τα οποία επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες. Αύξηση της SHBG προκαλείται από αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων και των θυρεοειδικών ορμονών ή από φάρμακα όπως η φαινοϊνίνη. Αυξημένα επίπεδα SHBG παρατηρούνται σε διάφορες καταστάσεις όπως η νευρογενής ανορεξία και η κίρρωση, καθώς και στην προχωρημένη ηλικία. Ελάττωση της SHBG προκαλούν τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, ινσουλίνης και γλυκοκορτικοειδών, καθώς και η παχυσαρκία, η ακρομεγαλία και ο υποθυρεοειδισμός (22,23).

Στον ενήλικα άνδρα τιμή τεστοστερόνης μικρότερη από 200ng/dl θεωρείται συμβατή με τη διάγνωση του υπογοναδισμού, αλλά και τιμές μεταξύ 200-300ng/dl καθιστούν απαραίτητη τη διερεύνηση, ειδικά αν συνυπάρχουν συμπτώματα συμβατά με υπογοναδισμό. Στις ηλικίες 40-70 ετών οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώνονται περίπου κατά 2% ανά έτος, ενώ αντίστροφα τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται κατά 1,6% ανά έτος, με αποτέλεσμα, προόδου της ηλικίας, η μέτρηση της ολικής τεστοστερόνης να μην επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης. Τα όρια τεστοστερόνης, κάτω από τα οποία συστήνεται διερεύνηση και θεραπεία υποκατάστασης στον ενήλικα άνδρα στις διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, φαίνονται στον Πίνακα IV.

Πίνακας IV: Επίπεδα ολικής τεστοστερόνης στην ενήλικη ζωή κάτω από τα οποία συνιστάται αγωγή υποκατάστασης στις διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες.

Γερμανία	10nmol/l (288ng/dl)
Γαλλία	7.5nmol/l (216ng/dl)
Αγγλία	7.5-8nmol/l (216-236ng/dl)
Ισπανία	9nmol/l (259ng/dl)

Στις μεγάλες ηλικίες πιο αξιόπιστη θεωρείται η μέτρηση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης, που αντανάκλα την άμεσα βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη η οποία μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα με δοκιμασίες που είναι

δύσκολο να εκτελεστούν και δεν είναι ευρέως διαθέσιμες. Αντιθέτως, ο προσδιορισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης με ραδιοανοσομετρικές τεχνικές που εφαρμόζεται ευρέως είναι αναξιόπιστος. Κατά συνέπεια, καθώς οι προσδιορισμοί της ολικής τεστοστερόνης και της SHBG είναι χαμηλού κόστους και ικανοποιητικής αξιοπιστίας, στην καθημερινή κλινική πράξη συστήνεται ο προσδιορισμός και των δύο και ο έμμεσος υπολογισμός της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης και όχι ο προσδιορισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης. Η διϋδροτεστοστερόνη (DHT), που προέρχεται από την αναγωγή τεστοστερόνης με τη δράση της 5α-ρεδουκτάσης, είναι το ισχυρότερο ανδρογόνο και μετράται και αυτό με ειδική ραδιοανοσολογική μέθοδο. Τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι περίπου το 1/10 της τεστοστερόνης (~0,5 ng/ml). Και προσδιορίζονται όταν τίθεται η υποψία διαταραχών της 5α-ρεδουκτάσης.(24,26)

B. Δυναμικές δοκιμασίες

Ο έλεγχος της λειτουργίας του άξονα ΥΥΓ με δυναμικές δοκιμασίες για την τεκμηρίωση του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού (δοκιμασία διέγερσης με GnRH) είναι απαραίτητες μόνο όταν τα βασικά επίπεδα γοναδοτροφινών δεν είναι διαγνωστικά, ενώ η δοκιμασία διέγερσης με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροφίνη (hCG) χρησιμεύει για τη διερεύνηση της ύπαρξης λειτουργικού ορχικού ιστού.

Δοκιμασία διέγερσης με GnRH. Χορηγούνται 100 μg GnRH εφ'άπαξ ενδοφλεβίως (IV) και προσδιορίζονται στο αίμα οι τιμές LH και FSH σε χρόνους 0, 30 και 60 λεπτά, και αξιολογείται η απάντηση της LH και της FSH. Προεφηβικά, αναμένονται υψηλότερα επίπεδα της FSH σε σύγκριση με τα επίπεδα της LH, ενώ μετεφηβικά παρατηρούνται πλέον αυξημένες τιμές της LH σε σχέση με την FSH. Η απάντηση στην GnRH είναι χαμηλότερη του αναμενόμενου σε ασθενείς με πρωτοπαθή υποφυσιακή νόσο και φυσιολογική ή υπέρμετρη σε ασθενείς με υποθαλαμικές διαταραχές.

Δοκιμασία διέγερσης με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροφίνη (hCG). Η δοκιμασία αυτή διενεργείται για να διαπιστωθεί η ύπαρξη λειτουργικών κυττάρων Leydig, δεδομένου ότι η LH και η τεστοστερόνη προεφηβικά κυμαίνονται σε χαμηλές τιμές. Η hCG έχει παρόμοια βιολογική δράση με την LH, αλλά αρκετά μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής. Η χορήγηση της εξωγενούς (15000 IU ενδομυϊκά τις ημέρες 0, 2, 4 και προσδιορισμός τεστοστερόνης στις ημέρες 0 και 4), διεγείρει τα κύτταρα Leydig με αποτέλεσμα την έκκριση των ανδρογόνων και σε μικρότερο βαθμό των οιστρογόνων. Ως φυσιολογική απάντηση θεωρείται ο διπλασιασμός των βασικών επιπέδων της τεστοστερόνης και τεκμηριώνεται έτσι η παρουσία κυττάρων Leydig.

6. Διάγνωση

Η διάγνωση του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού θα θεθεί μετά από λεπτομερές ιστορικό και κλινική εξέταση, και με βάση τα δεδομένα του εργαστηριακού ελέγχου. Η σωστή διάγνωση και αναγνώριση του αιτίου αποτελεί προϋπόθεση για σωστή περαιτέρω αντιμετώπιση.

7. Αντιμετώπιση

Οι στόχοι της θεραπείας του υπογοναδισμού ποικίλλουν στις διάφορες ηλικίες, δηλ. εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και επαρκής αρρενοποίηση κατά την εφηβική και μετεφηβική περίοδο, ικανοποιητική σεξουαλική ζωή και γονιμότητα κατά την ενήλικη ζωή. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη θα συζητηθεί παρακάτω, ενώ το θέμα της αποκατάστασης της γονιμότητας (ανάλογα φυσικά με το αίτιο), δεν άπτεται της παρούσης ανασκόπησης.

Αναφορικά με τη χορήγηση τεστοστερόνης υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα σκευάσματα. Μέχρι πρόσφατα κυριαρχούσε η ενδομυϊκή χορήγηση εστεροποιημένων παραγώγων (τεστοστερόνη enanthate και cypionate) σε λιπόφιλα διαλύματα. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη στην εφηβική ηλικία γίνεται με μικρές αρχικά δόσεις τεστοστερόνης, ώστε να αποφευχθεί η πρόωμη σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών, που θα επηρέαζε αρνητικά το τελικό ανάστημα. Συνήθως η θεραπεία αρχίζει με 50 mg τεστοστερόνης ενδομυϊκά/μήνα με παρακολούθηση των σημείων ενήβωσης, της οστικής ηλικίας και της κατά μήκος αύξησης. Η δόση αυξάνεται προοδευτικά προοίησης της ηλικίας υπό στενή κλινική παρακολούθηση, μέχρι να καταλήξουμε στη δόση που χορηγείται συνήθως στον ενήλικο, η οποία κυμαίνεται από 150 έως 250 mg κάθε 3 έως 4 εβδομάδες. Το μειονέκτημα των εστέρων τεστοστερόνης είναι τα υψηλά επίπεδα της ορμόνης τις πρώτες μέρες μετά τη χορήγηση και τα πολύ χαμηλά πριν την επόμενη δόση, ειδικά όταν το σκεύασμα χορηγείται σε μηνιαία βάση. Για να αποφευχθούν αυτές οι διακυμάνσεις, συστήνεται η τιτλοποίηση της δόσολογίας και του μεσοδιαστήματος θεραπείας με συχνή μέτρηση των επιπέδων τεστοστερόνης κατά την έναρξη της αγωγής (27).

Το μειονέκτημα αυτό καθώς και ο πόνος που προκαλεί το ελαιώδες διάλυμα στο σημείο της ένεσης, έστρεψαν τους ερευνητές στην αναζήτηση ενός βελτιωμένου και αποτελεσματικότερου σχήματος χορήγησης της τεστοστερόνης. Έτσι, σήμερα χρησιμοποιούνται σκευάσματα τεστοστερόνης, που δρουν διαδερμικά είτε ως αυτοκόλλητα που επικολλούνται στο όσχεο ή σε άλλα μέρη του σώματος, είτε με τη μορφή πηκτωμάτων (gel). Τα διαδερμικά επιθέματα τοποθετούνται το βράδυ, ενώ τα οσχεϊκά το πρωί επιτυγχάνοντας φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, τα οποία μάλιστα μιμούνται τη φυσιολογική ημερή-

σια διακύμανση. Αν και εξαιρετικά εύχρηστα και αποτελεσματικά, δεν είναι αποδεκτά από τους ασθενείς, γιατί προκαλούν τοπικό ερεθισμό. Το μειονέκτημα αυτό ελαχιστοποιείται με τη χρήση πηκτωμάτων τεστοστερόνης, τα οποία δεν προκαλούν ερεθισμό του δέρματος, ενώ παράλληλα παρέχουν σχετικά ομοιόμορφα επίπεδα τεστοστερόνης στη διάρκεια της ημέρας και ευκολία στη καθημερινή χρήση. Συστήνεται οι ασθενείς να εφαρμόζουν το πηκτωμα -κατά προτίμηση το πρωί- σε καθαρό, ξηρό, άθικτο δέρμα στην περιοχή των ώμων, την κοιλιά, τους μηρούς και τα άνω άκρα. Δεν έχουν αναφερθεί σημαντικές παρενέργειες από τη χρήση τους και είναι εύκολη η τιτλοποίηση της ιδανικής δόσης σε σύντομο χρονικό διάστημα. Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν και από του στόματος δισκία τεστοστερόνης, τα οποία τείνουν να εγκαταλειφθούν λόγω της ηπατοτοξικότητας που προκαλούν (28-32).

Σε κάθε ενήλικο ασθενή που χορηγείται τεστοστερόνη συστήνεται η τακτική παρακολούθηση, ανά 3-6 μήνες αρχικά και σε ετήσια βάση αργότερα, των επιπέδων της τεστοστερόνης, του αιματοκρίτη και του PSA. Απότομη αύξηση του αιματοκρίτη ή του PSA, συγκριτικά με τις προ της χορήγησης τιμές, είναι λόγος διακοπής της αγωγής. Τέλος, δεν πρέπει να παραλείπεται κάθε φορά η δακτυλική εξέταση ή υπερηχογραφικός έλεγχος του προστάτη για τον έλεγχο πιθανής υπερτροφίας ή ανάπτυξης κακοήθειας (33,34).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **AACE** Hypogonadism Task Force. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients. *Endocr Pract* 2002, 8:439-456.
2. **Seftel AD**. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2006, 18:115-20.
3. **Seftel A**. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int J Impot Res* 2006, 18:223-8.
4. **Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E**. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-83.
5. **Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van der Burgt I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kalidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD**. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001, 29: 465-468.
6. **Stratakis CA, Rennert OM**. Congenital Adrenal Hyperplasia: Molecular Genetics and Alternative Approaches to Treatment. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1999, 36(4):329-363.
7. **Castro-Magana M, Angulo M Uy J**. Male hypogonadism with gynecomastia caused by late onset deficiency of testicular 17-ketosteroid reductase. *N Engl J Med* 1993; 328: 1297-301.
8. **Russell DW, Wilson JD**. Steroid 5α-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994, 63:25-61.
9. **Carnegie C**. Diagnosis of hypogonadism: clinical assessments and laboratory tests. *Rev Urol* 2004, 6:S3-S8.

10. **Siemons LJ, Mahler CH.** Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: recovery of reproductive function after iron depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:585-587.
11. **Howdeshell, K, AK Hotchkiss, KA Thayer, JG Vandenberg, FS vom Saal.** Plastic bisphenol A speeds growth and puberty. *Nature* 1999, 401: 762-764.
12. **Monosson E, WR Kelce, C Lambright, J Ostby, LE Gray.** Peripubertal exposure to the antiandrogenic fungicide, vinclozolin, delays puberty, inhibits the development of androgen-dependent tissues, and alters androgen receptor function in the male rat. *Toxicology and Industrial Health* 1999, 15:65-79.
13. **Ferrini RL, Barrett-Connor E.** Sex hormones and age: a cross sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998, 147:750-754.
14. **Bhasin S, Wu F.** Making a diagnosis of androgen deficiency in adult men: what to do until all the facts are in? *Nat Clin Pract Endocrinology* 2006, 2: 529.
15. **Nottelmann ED, Susman EJ, Dorn LD, et al.** Developmental processes in early adolescence: relations among chronologic age, pubertal stage, height, weight, and serum levels of gonadotropins, sex steroids, and adrenal androgens. *J Adolesc Health Care.* 1987, 8:246-260.
16. **Darby E, Anawalt BD.** Male hypogonadism: an update on diagnosis and treatment. *Treat Endocrinol* 2005,4:293-309.
17. **Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM.** Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:179-184.
18. **Sizonenko PC, Paunier L.** Hormonal changes in puberty. Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1975, 41: 894-904.
19. **Schonfeld WA.** Primary and secondary sexual characteristics, with biometric study of penis and testes. *Am J Dis Child* 1943, 65: 535-549.
20. **Kaufman JM, Giri M, Deslypere JM, Thomas G, Vermeulen A.** Influence of age on the responsiveness of the gonadotrophs to luteinizing-hormone-releasing hormone in males. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:1255-1260.
21. **Meikle AW, Stringham JD, Bishop DT, West DW.** Quantitating genetic and non genetic factors influencing androgen production and clearance rates in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67:104-109.
22. **Handelsman DJ.** Estimating familial and genetic contributions to variability in human testicular function: a pilot twin study. *Int J Androl* 1997, 20:215-221.
23. **Resko JA, Eik-Nes KA.** Diurnal testosterone levels in peripheral plasma of human male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1966, 26: 573-576.
24. **Kapoor P, Luttrell BM, Williams D.** The free androgen index is not valid for adult males. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993, 45:325-326.
25. **Spratt DI, O'Dea LS, Schoenfeld D, Butler J, Rao PN, Crowley WF Jr.** Neuroendocrine-gonadal axis in men: frequent sampling of LH, FSH, and testosterone. *Am J Physiol.* 1988, 254 (5 Part 1):E658-E666.
26. **Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE.** Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep-G2) cell-line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67:460-464.
27. **Nankin HR.** Hormone kinetics after intramuscular testosterone cypionate. *Fertil Steril.* 1987, 47:1004-1009.
28. **Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al** (Testosterone Gel Study Group). Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85:2839-2853.
29. **Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, Corrales JJ, Jones TH, Stalla GK, Webb SM, Wu F.** Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Human Reproduction Update* 2004, 10:409-419.
30. **Pope HG, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI.** Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psych* 2003, 160:105-111.
31. **Kaufman JM, Vermeulen A.** The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2005, 26:833-876.
32. **Wald M, Meacham RB, Ross LS, Niederberger CS.** Testosterone replacement therapy for older men. *J Androl* 2006, 27:126-32.
33. **Rhoden EL, Morgentaler A.** Medical progress: risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004, 350:482-492.
34. **Shabsigh R, Katz M, Grace Y, Makhsida N.** Cardiovascular Issues in Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Am J Cardiol* 2005, 96:67-72.

ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΝΕΟΚΛΗΣ Α. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ Γ. ΒΑΓΕΝΑΚΗΣ²

¹ ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

² ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ.

Περίληψη

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 συγγενής ή επίκτητος.

Ο συγγενής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός μπορεί να αφορά μεμονωμένη ανεπάρκεια των γοναδοτροφινών που οφείλεται συνήθως σε αδυναμία έκκρισης της GnRH στον υποθάλαμο. Η παρουσία συνοδού ανωσμίας αναφέρεται ως σύνδρομο Kallmann, ενώ η απουσία άλλων συνοδών ανωμαλιών ως ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (IYY). Τα ενεχόμενα γονίδια στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Kallmann είναι το KAL1, FGFR1, PROK2, και PROKR2 και στο IYY τα γονίδια GnRHR, και GPR54.

Ο συγγενής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός μπορεί να συνοδεύεται από ανεπάρκεια άλλων υποφυσιακών ορμονών (διαταραχές του PROP 1 γονιδίου κ.α.) Μία ξεχωριστή μορφή συγγενούς υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων DAX1 και SF1 και συνοδεύεται από πρωτοπαθή υποπλασία των επινεφριδίων που εκδηλώνεται συνήθως στη παιδική ηλικία με πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Επίσης ο ΥΥ συνυπάρχει με παρεγκεφαλιδική αταξία. Ο ΥΥ χαρακτηρίζεται επίσης τα σύνδρομα Prader Willi και Laurence-Moon-Bield.

Η επίκτητη υποφυσιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πιεστικών αλλοιώσεων από όγκους του υποθαλάμου (κρανιοφαρυγγίωμα γερμίνωμα, δερμοειδής κύστη), 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.

Άλλες νοσολογικές οντότητες που συνοδεύονται από ΥΥ είναι η μεσογειακή και η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το σύνδρομο Sheehan και η υποφυσιακή αποπληξία, το αδένωμα της υπόφυσης, η λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα και το σύνδρομο κενού τουρκικού εφιπίου.

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

Η θεραπεία του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στοχεύει στην αποκατάσταση και των 3 βασικών δυσλειτουργιών της νόσου, δηλαδή της αδυναμίας ενήβωσης, του υπογοναδισμού και αργότερα κατά τη διάρκεια της ενηλικίου ζωής, της υπογονιμότητας.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Kallmann, υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, ανεπάρκεια GnRH

Abstract

Hypogonadotropic Hypogonadism is due to a functional deficit in GnRH secretion in the hypothalamus or to an intrinsic defect in the gonadotrophes. Which can be genetic or aquired. This deficiency leads to a complete or partial arrest of sexual maturation and infertility. Secondary pituitary insufficiency is the result of hypothalamic tumors (craniophatringioma, glioma, dermoid cysts), degenerative hypothalamic diseases, or cranial trauma and external radiation. Common characteristic of hypothalamic involvement are hyperprolactinemia, diabetes insipidous, and disturbances in the optic fields.

Genetic Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism is due to a functional deficit in GnRH secretion in the hypothalamus, which results in an inability to stimulate secretion of gonadotropins from the pituitary. The presences of anosmia indicates Kallmann syndrome while the absence of related anomalies is referred to as idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism (IHH). Genes involved in the pathogenesis of the syndrome include KAL1, FGFR1, PROK2, and PROKR2 for Kallmann syndrome and GnRHR and GPR54 for IHH. Hypogonatotropic hypogonadism may be associated with congenital adrenal hypoplasia.

Congenital adrenal hypoplasia is usually detected in childhood as primer adrenal insufficiency. This association is due to defects in the DAX and SF1 genes. HH may be associated with spinocerebellar ataxia, Mediterranean and sickle cell anemia, Sheehan syndrome and pituitary apoplexy, pituitary adenomas, empty cella syndrome as well as the syndromes Prader Willi and Laurence-Moon-Bield. HH may be part of multiple pituitary hormone insufficiency (HH).

Treatment of hypogonadotropic hypogonadism is aimed to restore the 3 main inabilities of the disease, namely pubertal delay, the hypogonadism and later on in the adult life, the infertility.

Key words: Kallmann syndrome, hypogonadotropic hypogonadism, GnRH deficiency

1. Εισαγωγή

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 συγγενής ή επίκτητος. 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 φυσιολογική λειτουργικότητα του άξονα.

Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργικότητας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία ενήβωσης, υπογοναδισμό και υπογονιμότητα. Η διαταραχή αυτή μπορεί να οφείλεται είτε σε ανεπάρκεια της GnRH, ή της δέσμευσης της στον υποδοχέα της και συνακόλουθη διαταραχή της υποφυσιακής έκκρισης των γοναδοτροφινών. Σπανιότερα, η διαταραχή εδράζεται στο επίπεδο της υπόφυσης και χαρακτηρίζεται από αδυναμία ανταπόκρισης των γοναδοτρόφων κυττάρων στην κατά ώσεις διέγερση της GnRH.

Η διαταραχή μπορεί να αφορά είτε αποκλειστικά την έκκριση των γοναδοτροφινών ή να συνυπάρχει με ευρύτερη διαταραχή του υποθάλαμο-υποφυσιακού συστήματος. Συνήθως δεν συνυπάρχει ενδογενής διαταραχή των όρχων και, ως εκ τούτου, οι όρχεις διατηρούν την ικανότητα ανταπόκρισης στη διέγερση με γοναδοτροφίνες.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

1. Διαταραχή του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση (ΥΥ).

Η υποφυσιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε αδυναμία διέγερσης των υποφυσιακών κυττάρων από τους αντίστοιχους υποθαλαμικούς διεγέρτες και αφορά εκλεκτικά τα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης ή το σύνολο της υπόφυσης, αναλόγως αν η υποθαλαμική βλάβη αφορά μεμονωμένα (6) την έκκριση της GnRH ή και άλλων ορμονών του υποθαλάμου. Η υποθαλαμική βλάβη μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη αποτέλεσμα πιεστικών φαινομένων από όγκους ή εκφυλιστικές βλάβες του υποθαλάμου (1).

Κοινό χαρακτηριστικό της υποθαλαμικής αιτιολογίας είναι η παρουσία υπερπρολακτιναιμίας (λόγω απουσίας αναστολής της έκκρισης της προλακτίνης). Ανάλογα με τη φύση της πρωταρχικής βλάβης μπορεί να συνυπάρχει άποιος διαβήτης (λόγω διακοπής της νευρικής σύνδεσης υποθαλάμου νευροϋπόφυσης), ή διαταραχές στα οπτικά πεδία.

Το συχνότερο αίτιο οργανικού υποθαλαμικού υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στη παιδική και εφηβική ηλικία είναι το κρανιοφαρυγγίωμα.

Το γερμίνωμα είναι ένα άτυπο τεράτωμα με ιστολογικά χαρακτηριστικά αντίστοιχα του δυσγερμινώματος της ωοθήκης.

Η δερμοειδής κύστη είναι σπανιότατος αλλά έντονα μεταστατικός και αγγειοβριθής όγκος ο οποίος συχνά παράγει α εμβρυϊκή σφαιρίνη.

Η υποθαλαμική φυματίωση είναι σπανιότατη ενώ η ιστιοκύτωση Χ είναι συχνότερη και προκαλεί καθυστέρηση της εφηβείας και της σωματικής ανάπτυξης καθώς και άποιο διαβήτη.

Τα τραύματα της κεφαλής (ειδικά στη σημερινή εποχή των συχνών αυτοκινητιστικών ατυχημάτων) είναι σχετικά συχνή αιτία υποθαλαμικής βλάβης, με συνοδό υπερπρολακτιναιμία και υποφυσιακή ανεπάρκεια.

Τέλος η έκθεση σε εξωτερική ακτινοβολία που εφαρμόζεται για θεραπεία υποφυσιακών όγκων, μπορεί να προκαλέσει βλάβες στους υποθαλαμικούς νευρώνες.

1. Συγγενής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός

1.1. Ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και σύνδρομο Kallmann

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. Άλλο αίτιο ΥΥ είναι η διαταραχή της δέσμευσης της GnRH στον υποδοχέα της στο γοναδοτρόφο κύτταρο και η συνακόλουθη διαταραχή της έκκρισης των γοναδοτροφινών. 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 υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (IYY)**. Και οι δύο οντότητες φαίνεται να αποτελούν επικαλυπτόμενες κλινικές εκφάνσεις της ανεπάρκειας GnRH και όχι απόλυτα ξεχωριστές οντότητες (2,3,4). Το σύνδρομο Kallmann οφείλεται σε αδυναμία μετανάστευσης των νευρώνων της GnRH κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής από το οσφρητικό πλακώδιο προς το τελικό προορισμό τους στον υποθάλαμο (5). Η αιτιοπαθογένεια του IYY στη πλειονότητα των περιπτώσεων παραμένει άγνωστη.

Η νόσος μεταβιβάζεται τόσο με τον φυλοσύνδετο, όσο

και με σωματικό επικρατούντα και υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ η πλειοψηφία των περιστατικών είναι σποραδικά. Στο σύνδρομο Kallmann (ΣΚ) η κατανομή στα δύο φύλλα είναι 7-8 άνδρες προς 1 γυναίκα, ενώ στον ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό η κατανομή κατά φύλο είναι ίση.

Η μοριακή διαταραχή του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού έχει μόνο μερικώς αποσαφηνισθεί. Το υπεύθυνο γονίδιο για τη φυλοσύνδετη κληρονομικότητα της νόσου έχει εντοπιστεί στο βραχύ σκέλος του Χ χρωμοσώματος (Χρ22.3) και ονομάστηκε KAL1 (6). Αποτελείται από 14 εξόνια, έχει μέγεθος 210Kb και κωδικοποιεί μια γλυκοπρωτεΐνη του εξωκυττάρου χώρου, την ανοσμίνη, με μέγεθος περίπου 100kDa. Η ανοσμίνη εκφράζεται σε πολλούς εμβρυϊκούς ιστούς και όργανα συμπεριλαμβανομένων των οσφρητικών βολβών και νεφρών (7). Το γονίδιο KAL-1 παρότι αρχικά παρουσιάστηκε ως η μοναδική μοριακή διαταραχή του συνδρόμου, τελικά μπορεί να εξηγήσει μόνο ένα περιορισμένο αριθμό περιστατικών (15-60% στα οικογενή, 5-15% στα σποραδικά) (8,9).

Το υπεύθυνο γονίδιο για μια συγκεκριμένη μορφή του ΣΚ με σωματική κυρίαρχη μεταβίβαση εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 8. Πρόκειται για το γονίδιο FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) (10). Ο εντοπισμός προήλθε από τη διερεύνηση δύο ασθενών με σύνδρομο συνεχόμενων γονιδίων που παρουσίαζαν συγγενή σφαιροκύτταρωση, σύνδρομο Kallmann και έλλειψη στη χρωμοσωμική θέση 8p11.2 (11). Μεταλλάξεις του γονιδίου FGFR1 (αναφερόμενου και σαν KAL-2) φαίνεται να ευθύνονται για το 10% περίπου των οικογενών περιστατικών με κυρίαρχη μετάδοση και ποσοστό μικρότερο του 10% των σποραδικών περιστατικών (11, 12).

Η κατανόηση της μοριακής αιτιοπαθογένειας του συνδρόμου Kallmann εμπλουτίστηκε πρόσφατα με τον εντοπισμό μεταλλάξεων στα γονίδια της προκινετινίνης 2 (prokineticin-2, PROK2) και του υποδοχέα της (prokineticin receptor-2, PROKR2) (13). Ο υποδοχέας της προκινετινίνης 2 (PROKR2) ανήκει στη κατηγορία των υποδοχέων που δεσμεύονται με G πρωτεΐνες και μεταλλάξεις του εντοπίστηκαν σε σποραδικά και με κυρίαρχη μετάδοση περιστατικά συνδρόμου Kallmann τόσο σε ετεροζυγωτία όσο και σε διπλή ετεροζυγωτία και ομοζυγωτία. Οι εντοπισθείσες μεταλλάξεις στο προσδέτη του PROKR2 ευρέθησαν όλες σε ετεροζυγωτία. Το σύνολο των μεταλλάξεων ερμηνεύουν την αιτιοπαθογένεια της διαταραχής στο 10% των περιπτώσεων με κυρίαρχη μετάδοση (13).

Μεταλλάξεις στον υποδοχέα της GnRH έχουν εντοπισθεί σε μικρό αριθμό οικογενειών με σωματική υπολειπόμενη μεταβίβαση της νόσου (οικογενή 40% σποραδικά 16%) (9,14). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα περιστατικά αυτά χαρακτηρίζονται από μεγάλη κλινική ποικιλομορφία (15). 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 παθογενετικές μεταλλάξεις στον υποδοχέα της GnRH (16). 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 (16).

Ένα άλλο γονίδιο εντοπίστηκε στη θέση 19p13.3 του χρωμοσώματος 19, υπεύθυνο επίσης για μια μορφή κληρονομούμενης νόσου με σωματική υπολειπόμενη μεταβίβαση (17). Πρόκειται για το γονίδιο GPR54 (G protein-coupled receptor gene). Οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχή της ενδογενούς έκκρισης της GnRH και καθυστερημένη απάντηση στην εξωγενή χορήγηση GnRH (18,19). Μεταλλάξεις του γονιδίου GPR54 έχουν εντοπιστεί σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με σποραδικό ιδιοπαθή Υπογοναδοτροφικό Υπογοναδισμό (IY) (1-2%).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία οικογενειών με άτομα τα οποία παρουσιάζουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό με ή χωρίς ανοσμία στην ίδια οικογένεια θέτει υπό αμφισβήτηση τον πλήρη διαχωρισμό του συνδρόμου Kallmann από τον ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (4, 8). Πρόσφατα περιγράφηκαν μεταλλάξεις του γονιδίου FGFR1 σε άτομα με η χωρίς ανοσμία σε μεικτές οικογένειες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (12).

Εκτός από τον υπογοναδισμό και την οσφρητική ανεπάρκεια το ΣΚ χαρακτηρίζεται και από άλλες ανωμαλίες όπως λυκόστομα / λαγώχειλο (12, 20, 21, 22), νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα (20, 21, 22), ατρησία χοάνης (23, 24), καρδιακές ανωμαλίες (20, 21), κοιλιοποδία (25, 26), συνκινήσια άκρων (κινήσεις καθρέπτη άνω και κάτω άκρων) (26, 28), αχρωματοψία (22), διαταραχές οφθαλμικής κινητικότητας (20, 22, 27), νοητική υστέρηση (27), ψυχωτικές εκδηλώσεις και σχιζοφρένεια (22, 29), οπτικοκινητικό οριζόντιο νυσταγμό, παρεγκεφαλιδική αταξία, σπαστική παραπληγία, επιληψία και αγενεσία/υποπλασία νεφρού ή αγενεσία σπερματικού πόρου (κυρίως στη φυλοσύνδετη μορφή) (25, 30, 31, 32, 33, 34). 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 (36). Όσον αφορά την παρουσία δυσπλασιών προσώπου (λυκόστομα / λαγώχειλο, κλπ) είναι συχνότερες στη μορφή του συν-

δρόμου με σωματική κυρίαρχη μετάδοση και μάλιστα στα περιστατικά με μεταλλάξεις του FGFR 1 γονιδίου (12).

Αξίζει να τονισθεί ότι σε αντίθεση με τις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς βλάβες του υποθαλάμου, όχι μόνο δεν παρατηρείται υπερπρولاκτιναιμία, αλλά στη πλειοψηφία των περιπτώσεων υπάρχουν έντονα χαμηλές τιμές προλακτίνης (35). Τα κριτήρια διάγνωσης συνδρόμου Kallmann και ΙΥΥ παρουσιάζονται στο Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κριτήρια διάγνωσης συνδρόμου Kallmann και ΙΥΥ

Ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών
Επίπεδα στεροειδικών ορμονών στον ορό προεφηβικού σταδίου
Κλινικά σημεία και συμπτώματα υπογοναδισμού - καθυστέρηση ενήβωσης
Επίπεδα LH και FSH φυσιολογικά ή χαμηλότερα των φυσιολογικών ορίων (LH: 1,4-4,3 IU/L, FSH: 1,7-3,7 IU/L)
Φυσιολογικές δοκιμασίες των υπολοίπων ορμονών της αδενούπόφυσης
Φυσιολογική απεικόνιση της περιοχής υποθαλάμου- υπόφυσης με αξονική τομογραφία (CT scan) ή μαγνητική τομογραφία (MRI)
Διάγνωση υποσμίας η ανοσμίας με την δοκιμασία UPSIT (για το σ. Kallmann)

1.2. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και συγγενής υποπλασία επινεφριδίων

Η συγγενής υποπλασία επινεφριδίων εκδηλώνεται συνήθως στη παιδική ηλικία με πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια και κατά την εφηβεία διαπιστώνεται αδυναμία ενήβωσης και υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός. Η νόσος οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων DAX1 (Dosage sensitive, adrenal hypoplasia congenita, critical region on the X chromosome, gene 1) και SF1 (steroidogenic factor 1) (37). Τα γονίδια αυτά εκφράζονται στον υποθάλαμο, στα γοναδοτρόπα υποφυσιακά κύτταρα, στις γονάδες και στα επινεφρίδια και ρυθμίζουν τη λειτουργικότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (ΥΥΓ) σε πολλαπλά επίπεδα. Μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών έχουν εντοπιστεί σε περισσότερες από 70 οικογένειες με φυλοσύνδετη μετάδοση της νόσου παγκοσμίως και χαρακτηρίζονται από μεγάλη φαινοτυπική ποικιλομορφία (38, 39, 40).

Το γονίδιο DAX1 εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος X και ως εκ τούτου η συντριπτική πλειοψηφία των πασχόντων είναι άρρενες (37).

1.3. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και παρεγκεφαλιδική αταξία

Ο ΥΥ συνυπάρχει με παρεγκεφαλιδική αταξία τύπου Holmes. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αλλά όχι πάντοτε, διαπιστώνεται υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, ενώ το επίπεδο της διαταραχής μπορεί να εντοπίζεται στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση (41). Συνήθως υπάρχει βλάβη των γοναδοτρόπων υποφυσιακών κυττάρων και αδυναμία ανταπόκρισης σε διέγερση με εξωγενή χορήγηση GnRH (4), αλλά έχουν περιγραφεί και περιστατικά με φυσιολογική απάντηση στη GnRH και προφανή υποθαλαμική αιτιολογία (42). 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 ανόστημα.

1.4. Συγγενής πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια

Στη συγγενή υποφυσιακή ανεπάρκεια στα ενεχόμενα γονίδια στην έκπτωση της έκκρισης των γοναδοτρόπων κυττάρων περιλαμβάνονται τα γονίδια HESX1 (homeobox gene expressed in ES cells), LHX3 (Lim homeobox gene 3), και PROP1 (Prophet of Pit-1) (43,48). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PROP1 ευθύνονται για άνω του 50% των περιστατικών και ως εκ τούτου χρήζουν ιδιαίτερου σχολιασμού. Επί παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο PROP1 η μορφολογία της υπόφυσης, όπως αποκαλύπτεται από έλεγχο με μαγνητική τομογραφία, ποικίλει. Η υπόφυση απεικονίζεται φυσιολογική, υποπλαστική, ή υπερπλαστική (44). Οι νεαρότεροι ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα εικόνα υπερπλασίας του ενδιάμεσου λοβού της υπόφυσης με μετατόπιση του μίσχου, εικόνα η οποία υποστρέφει με την ηλικία εξελισσόμενη σε υποπλασία του αδένου (44), αν και έχουν περιγραφεί και ασθενείς με εντελώς διαφορετική εξελικτική πορεία (45). Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζουν καθυστέρηση ενήβωσης και υπογοναδισμό. Ο φαινότυπος μπορεί να ποικίλει ακόμα και εντός της ίδιας οικογένειας, καθώς ο χρόνος και ο βαθμός εγκατάστασης των ανεπαρκειών GH, TSH, ACTH και ως εκ τούτου η αντίστοιχη ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης ποικίλουν από άτομο σε άτομο (43, 46, 47, 48).

1.5. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και Σύνδρομα Prader Willi και Laurence-Moon-Bield

Και στα δύο σύνδρομα η διάγνωση τίθεται στη παιδική ηλικία (49).

Το σύνδρομο Prader Willi χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, πνευματική υστέρηση, υποτονία, κοντά άκρα χεριών και ποδιών. Διαπιστώνονται μικρές απαλείψεις στο

πατρικό χρωμόσωμα 15, στη χρωμοσωματική περιοχή 15q11-13, τουλάχιστον στο 70% των περιπτώσεων, ενώ το 25% οφείλεται σε μητρική δυσωμία του χρωμοσώματος 15 και το 5% σε άλλες διαταραχές (50).

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 (49).

Και τα δύο σύνδρομα παρουσιάζουν σημαντική καθυστέρηση της ενήβωσης, και υπογοναδισμό, οφειλόμενα σε διαταραχή της υποθαλαμικής έκκρισης της GnRH ενώ η εκκριτική απάντηση των υποφυσιακών γοναδοτροπινών ποικίλει (συχνότερα ελαττωμένη). Στα 2/3 των ασθενών παρατηρείται κρυφορχία, με αυξημένη FSH και χαμηλή ανασταλίνη, γεγονός που υποδηλώνει τη ύπαρξη μικτής βλάβης, τόσο κεντρικής όσο και πρωτοπαθούς διαταραχής στην ωρίμανση των κυττάρων Sertoli (51).

2. Επίκτητος υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός

2.1. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και Μεσογειακή ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η Μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία συνήθως προκαλούν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό μικτής αιτιολογίας, καθώς η βλάβη εδράζεται τόσο στον υποθάλαμο όσο και στην υπόφυση. Η βλάβη οφείλεται στη εναπόθεση σιδήρου στα υποθαλαμικά και υποφυσιακά κύτταρα ή στη παρουσία μικρών εμφράκτων. Η υποφυσιακή βλάβη συχνότατα αφορά το σύνολο του αδένα και όχι μεμονωμένα τα γοναδοτρόπα κύτταρα (1).

2.2. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και διαταραχή της αγγειακής σύνδεσης υποθαλάμου-υπόφυσης. (Σύνδρομο Sheehan και υποφυσιακή αποπληξία.)

Το κλασικό σύνδρομο Sheehan οφείλεται σε οξεία νέκρωση της υπόφυσης ως αποτέλεσμα μαζικής αιμορραγίας κατά τη περίοδο της λοχείας. Ο βαθμός της υποφυσιακής ανεπάρκειας εξαρτάται από την έκταση της βλάβης. Συνήθως συνυπάρχει συμμετοχή και της νευροπόφυσης, ενώ τα πρώιμα συμπτώματα μπορεί να είναι αδυναμία γαλακτοφορίας, καταβολή και υπόταση. Ο βαθμός διαταραχής της έκκρισης των γοναδοτρόπων κυττάρων ποικίλει αναλόγως της έκτασης της βλάβης, ως εκ τούτου η απάντηση των γοναδοτροπινών στη διέγερση με GnRH μπορεί να είναι φυσιολογική, ελαττωμένη ή και απύσχα (1).

Η υποφυσιακή αποπληξία είναι εξαιρετικά σπάνια και απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση. Η προκαλούμενη καταστροφή των υποφυσιακών ιστών συνήθως οδηγεί σε υποφυσιακή ανεπάρκεια.

2.3. Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και ανατομικές βλάβες της υπόφυσης.

(Αδένωμα υπόφυσης, συγγενής πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια, λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα, σύνδρομο κενού Τουρκικού εφιππίου.)

Πρόκειται για διαταραχές οι οποίες προκαλούν υποφυσιακή ανεπάρκεια. Εξαιρείται το σύνδρομο κενού τουρκικού εφιππίου το οποίο στη πλειονότητα των περιπτώσεων δεν εμφανίζει ενδοκρινικές ανεπάρκειες και όταν αυτές είναι παρούσες σπάνια αφορούν την έκπτωση της έκκρισης των γοναδοτρόπων κυττάρων.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Η συμπτωματολογία ποικίλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Η συνήθης εικόνα περιλαμβάνει καθυστέρηση της εφηβείας, αν και υπάρχει μια μικρή ομάδα ασθενών οι οποίοι εισέρχονται φυσιολογικά στην εφηβεία και παρουσιάζουν μετέπειτα αναστολή της αναπαραγωγικής τους ωρίμανσης και υπογοναδισμό.

Εκτός από τον υπογοναδισμό και την οσφρητική ανεπάρκεια το ΣΚ χαρακτηρίζεται και από άλλες ανωμαλίες όπως λυκόστομα / λαγώχειλο (12, 20, 21, 22), νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα (20, 21, 22), ατρησία χοάνης (23, 24), καρδιακές ανωμαλίες (20, 21), κοιλοποδία (25, 26), συνκινήσια άκρων (κινήσεις καθρέπτη άνω και κάτω άκρων) (26, 28), αχρωματοψία (22), διαταραχές οφθαλμικής κινητικότητας (20, 22, 27), νοητική υστέρηση (27), ψυχωτικές εκδηλώσεις και σχιζοφρένεια (22, 29), οπτικοκινητικό οριζόντιο νυσταγμό, παρεγκεφαλιδική αταξία, σπαστική παραπληγία, επιληψία και αγενεσία/υποπλασία νεφρού ή αγενεσία σπερματικού πόρου (κυρίως στη φυλοσύνδετη μορφή) (25, 30, 31, 32, 33, 34, 35). 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 (36). Όσον αφορά την 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 (12).

Αξίζει 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 (Δάκου-Βουτετάκη, προσωπική επικοινωνία). Τα

κριτήρια διάγνωσης συνδρόμου Kallmann και IYY παρουσιάζονται στο Πίνακα 1.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΚΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Η θεραπεία του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στοχεύει στην αποκατάσταση των 3 βασικών δυσλειτουργιών, δηλαδή της ανεπάρκειας ενήβωσης, του υπογοναδισμού και αργότερα, κατά τη διάρκεια της ενηλίκου ζωής, της υπογονιμότητας.

1.1. Αντιμετώπιση της καθυστερημένης εφηβείας.

Διάφορες δοκιμασίες έχουν προταθεί με στόχο την έγκαιρη διαφορική διάγνωση μεταξύ υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού (ΥΥ) και απλής καθυστέρησης της εφηβείας, αλλά ασφαλής διαφοροποίηση δεν είναι ακόμα εφικτή. Για το λόγο αυτό η προσπάθεια πρόκλησης εφηβείας πρέπει να αρχίζει μετά το 16 έτος της ηλικίας (52). Η πιθανότητα ανάλογης θεραπευτικής παρέμβασης στην απλή καθυστέρηση της εφηβείας δεν συνιστά θεραπευτικό σφάλμα, καθώς η θεραπεία μπορεί να πυροδοτήσει την έναρξη καθυστερημένης πλην όμως φυσιολογικής εφηβείας. Αντιθέτως, η καθυστέρηση στη θεραπευτική παρέμβαση ασθενούς με IYY εν αναμονή ασφαλέστερης διαφοροδιάγνωσης και η συνακόλουθη απουσία σημείων εφηβείας επηρεάζει δυσμενώς τον ψυχισμό του ατόμου.

Η φυσιολογική ενήβωση προκαλείται από τη δράση των στεροειδών του φύλου. Η θεραπευτική πρόκληση εφηβείας στον IYY μπορεί να επιτευχθεί ή με εξωγενή χορήγηση τεστοστερόνης, ή με διέγερση των γονάδων για παραγωγή ενδογενών στεροειδών του φύλου. Η πρώτη μορφή θεραπείας είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη με χορήγηση τεστοστερόνης με σταδιακή αύξηση της δόσης στην προσπάθεια απομείωσης της φυσιολογικής έκκρισης των στεροειδών κατά την εφηβεία.

Η θεραπεία με τεστοστερόνη εξασφαλίζει ικανοποιητική αύξηση του μεγέθους του πέους και ολοκλήρωση της ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου σε χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από 2-4 χρόνια. Όπως αναμένεται, η χορήγηση τεστοστερόνης διατηρεί το μέγεθος των όρχεων σε προεφηβικό επίπεδο (όγκος < 5 ml στο πλήρες σύνδρομο). Οι μικροί όρχεις δεν επιβαρύνουν μόνο ψυχικά τον ασθενή αλλά νεώτερες μελέτες υποστηρίζουν ότι μειώνουν το προσδόκιμο επίτευξης γονιμότητας στο μέλλον. Για το λόγο αυτό συνιστάται διέγερση του άξονα «Υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις» με αποτέλεσμα τη παραγωγή ενδογενών στεροειδών του φύλου.

Η διέγερση του άξονα «υπόφυση-όρχεις» ή μόνο των όρχεων επιτυγχάνεται στην πρώτη περίπτωση με κατά ώσεις χορήγηση GnRH μέσω ειδικής αντλίας έγχυσης, ή και

με ενδομυϊκή χορήγηση χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) αντίστοιχα (52, 53, 54).

Οι δόσεις της GnRH ρυθμίζονται μέσω της ειδικής αντλίας χορήγησης και εξατομικεύονται. Αρχικά οι δόσεις είναι 50-100 ng/kg/2ωρο αυξανόμενες σε 150-300 ng/kg/2ωρο.

Η ενδομυϊκή χορήγηση hCG αρχίζει με δόσεις 500 IU/τρεις εβδομαδιαίως σταδιακά αυξανόμενες έως και σε 2500 IU/τρεις εβδομαδιαίως για 1-2 χρόνια και ακολούθως προστίθεται FSH (75 IU) για τη προαγωγή της σπερματογένεσης.

Και με τις δύο θεραπείες επιτυγχάνεται όχι μόνο ανάπτυξη του πέους και των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, αλλά και ικανοποιητική αύξηση του μεγέθους των όρχεων με όγκο >12 ml σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις στις οποίες δεν συνυπάρχει και ορχική βλάβη. Αν και ο ορχικός όγκος υποχωρεί συνήθως με την αλλαγή της θεραπείας σε χορήγηση τεστοστερόνης, σχεδόν ποτέ δεν επανέρχεται στον όγκο πριν την αγωγή. Σειρά μελετών υποδεικνύει ότι η αύξηση του μεγέθους των όρχεων είναι σημαντική τόσο για τη ψυχολογία των ατόμων αυτών όσο και για τη μελλοντική επίτευξη γονιμότητας.

Καμία εκ των δύο μεθόδων δεν φαίνεται να πλεονεκτεί της άλλης ούτε όσον αφορά το τελικό μέγεθος των όρχεων ούτε όσον αφορά τη διάρκεια της αγωγής. Ως εκ τούτου η θεραπεία με hCG είναι σημαντικά ευκολότερη και προκρίνεται ως θεραπεία εκλογής, εκτός εάν έχει αποκτηθεί ειδική εμπειρία στη κατά ώσεις χορήγηση GnRH.

Τέλος, υπάρχει μία κατηγορία ασθενών στην οποία η θεραπεία με κατά ώσεις χορήγηση GnRH είναι παντελώς αναποτελεσματική. Πρόκειται για σπάνια περιστατικά ασθενών με μεταλλάξεις είτε στο γονίδιο του υποδοχέα της GnRH είτε σε άλλα γονίδια τα οποία επηρεάζουν τη πρόσδεση της GnRH στον υποδοχέα της ή την ενδοκυττάρια μεταφορά του μηνύματος (post GnRH receptor defect). Στις περιπτώσεις αυτές η εξωγενής χορήγηση GnRH είναι αναποτελεσματική ανεξαρτήτως της δόσης χορήγησης (29). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περιπτώσεις αυτές δεν αφορούν το σύνολο των ασθενών με μεταλλάξεις στον υποδοχέα της GnRH, αλλά μόνο εκείνους με τη πλήρη έκφραση του συνδρόμου. Ακόμα και οι ασθενείς με μερική έκφραση του συνδρόμου, αν και ανταποκρίνονται στην θεραπεία με GnRH, η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση γοναδοτροφινών.

1.2. Αντιμετώπιση του υπογοναδισμού.

Η αντιμετώπιση του υπογοναδισμού καθ' όλη τη διάρκεια της ενηλίκου ζωής είναι σχετικά απλή και συνιστάται στην υποκατάσταση των στεροειδών του φύλου.

Στους άνδρες χορηγείται τεστοστερόνη. Υπάρχουν σκευάσματα για ενδομυϊκή χορήγηση μακράς διάρκειας

(Testosterone Enanthate-Depot 250 mg/μήνα, Testosterone Enanthate 1000mg/τρίμηνο), για χορήγηση από του στόματος (Testosterone Undecanoate 40 mg/ημέρα) καθώς και για διαδερμική χορήγηση (Andropatch άπαξ ημερησίως) (55). Παλαιότερα ετοποθετούντο αποκλειστικά στο όσχεο με αποτέλεσμα σημαντική ψυχολογική επιβάρυνση του ασθενούς. Τώρα, τα διαδερμικά ένθετα νέας τεχνολογίας τοποθετούνται σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος, κατά προτίμηση στη κοιλιακή χώρα, αλλάζονται κάθε ημέρα, και δεν προκαλούν δερματικά εξανθήματα.

Χρησιμοποιείται επίσης η Τεστοστερόνη σε μορφή διαυγούς γέλης (gel). Το κάθε σωληνάριο περιέχει 50mg Τεστοστερόνης (1%) σε συνολική ποσότητα 5 gr. γέλης. Η γέλη τοποθετείται στο δέρμα (στους ώμους και στο άνω μέρος των βραχιόνων) και παρέχει Τεστοστερόνη διαδερμικά. Αντενδείκνυται μόνο στα άτομα με γνωστή αλλεργία υπερευαισθησίας στη Τεστοστερόνη ή στα άλλα συστατικά της γέλης, καθώς και στα άτομα με παθήσεις του προστάτη, καρκίνο μαστού, σοβαρή ηπατοπάθεια ή καρδιοπάθεια (σπανίζουν στις νεαρές ηλικίες). Η δόση χορήγησης εξατομικεύεται με βάση τα επίπεδα Τεστοστερόνης ορού του ασθενούς. Τα επίπεδα Τεστοστερόνης και PSA πρέπει να παρακολουθούνται αρχικά ανά τρίμηνο και ακολούθως ανά εξάμηνο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Yen SSC, Jaffe RB** (eds) Reproductive Endocrinology, 5th edition, Elsevier Saunders company; 2004, pp 537-596.
2. **Whitcomb RW, Crowley WF Jr.** Diagnosis and treatment of isolated Gonadotropin-releasing hormone deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, 70(1):3-7.
3. **Crowley Jr WF, Filikori M, Spratt DI, Santoro NF** The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res*1985, 41: 473-531.
4. **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.
5. **Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW.** Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989, Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. 1989. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 338:161-164.338:161-164.
6. **Del Castillo I, Cohen-Salmon M, Blanchard S, Lutfalla G, Petit C** Structure of the X-linked Kallmann syndrome gene and its homologous pseudogene on the Y chromosome. *Nat Genet* 1992, 2:305-310
7. **Hardelin JP, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, Ayer-Le Lievre C, Petit C** Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome linked Kallmann syndrome. *Dev Dyn* 1999, 215:26-44
8. **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 :213-217.
9. **Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, et al** Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of Gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86 :1580-1588.
10. **Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas S, et al** Loss of function mutations in FGFR 1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nature Genetics* 2003, 33:1-3.
11. **Vermeulen S, Messiaen L, Scheir P, De Bie S, Speleman F, de Paepe A** Kallmann Syndrome in a patient with congenital spherocytosis and an interstitial 8p11.2 deletion. *Am J Med Genet* 2002, 108:315-318.
12. **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 both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2006, 25:254-255:60-69.
13. **Dode C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveau C, Bouchard P, Kottler ML, et al.** Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet.* 2006, 2(10):e175, 1648-1652.
14. **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.* 337:1597-1602, 1997.
15. **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.* 2002, 87 : 152-160.
16. **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(6):1762-1965.
17. **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(6):2947-2950.
18. **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* 2003, 349:1614-1627.
19. **De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda P, Chaussain JL, Milgrom E.** Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *PNAS* 2003, 100 (19): 10972-10976.
20. **White BJ, Rogoi AD, Brown KS, Lieblich JM, Rosen SW** The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review. *Am J Med Genet* 1983, 15:417-435.
21. **Lieblich JM, Rogoi AD, White BJ, Rosen SW.** Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome): clinical and laboratory studies in 23 cases. *Am J Med* 1982, 73:506-519.
22. **Waldstreicher J, Jameson JL, Holmes L, Geyer A, Seminara S, Crowley Jr.** The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 1996, 81(12):4388-4395.
23. **Klein VR, Friedman JM, Brookshire GS, Brown OE, Edman CD.** Kallmann syndrome associated with choanal atresia *Clin Genet* 1987, 31:224-227.