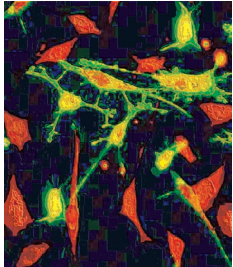


Sekundärer Hypogonadismus

Genetische Ursachen einer defekten gonadotropen Achse



Eine Unterfunktion der Hoden wird allgemein als Hypogonadismus bezeichnet. Die hieraus resultierende Symptomatik ist einerseits vom Ausmaß des Testosteronmangels und andererseits vom Zeitpunkt der Manifestation geprägt. Beim sekundären Hypogonadismus liegt eine Störung der übergeordneten Regulationszentren im Hypothalamus und/oder Hypophyse vor. Diese ist durch eine fehlende oder erniedrigte Gonadotropin-Sekretion charakterisiert, so dass diese Form des Hypogonadismus auch als hypogonadotroper Hypogonadismus bezeichnet wird. Deren Leitsymptom ist die ausbleibende oder nur unvollständig ablaufende pubertäre Entwicklung. Beim idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus wird zwischen einer Form mit An-/Hyposmie (Kallmann-Syndrom) und einem isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus unterschieden. In den letzten Jahren wurden mehrere Gene identifiziert, die in der Ätiologie des Kallmann-Syndroms und/oder des isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus eine Rolle spielen. Aktuellste Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die auch innerhalb von Familien vielfach beobachtete heterogene phänotypische Manifestation genetisch bedingter Formen des hypogonadotropen Hypogonadismus auf eine Bi- bzw. Oligogenizität zurückzuführen ist.

Beim idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus wird zwischen den im Zusammenhang mit An-/Hyposmie auftretenden und isolierten Formen unterschieden

Dem idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus liegt eine mangelnde bzw. fehlende hypothalamische Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH)-Freisetzung bzw. GnRH-Wirkung in der Hypophyse zugrunde. Klinisch lassen sich ein mit An- oder Hyposmie (Kallmann-Syndrom) im Zusammenhang stehender und ein isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus unterscheiden. Für beide Formen sind zum Teil genetische Ursachen entdeckt worden [1, 2]. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass etwa die Hälfte aller Fälle von familiärem idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus auf Mutationen in einem oder mehreren dieser Gene zurückzuführen ist. Ferner sind spe-

zielle Formen eines isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus bei verschiedenen hereditären Syndromen bekannt. Dazu gehören insbesondere das Prader-Labhart-Willi-Syndrom und das Pasqualini-Syndrom mit Störungen auf hypothalamischer bzw. hypophysärer Ebene.

Das Kallmann-Syndrom gilt bislang als monogen bedingte Krankheit im Zusammenhang mit gegenwärtig fünf Genorten

Die Verbindung von fehlendem oder vermindertem Geruchssinn und Hypogonadismus wurde erstmals von dem Psychologen Franz Josef Kallmann beschrieben, der zugleich Namensgeber des damit verbundenen Symptomenkomplexes wurde. Ursächlich ist eine Agenesie des Bulbus olfactorius, durch die GnRH-Neuronen, die in der Umgebung der olfaktorischen Plakode angelegt sind, daran gehindert werden, ihre Wanderung entlang der Riechnervenfa-

sern durch die Siebbeinplatte in den mediobasalen Hypothalamus fortzusetzen (Abb. 1).

Bei Patienten mit Kallmann-Syndrom wurde erstmals eine molekulare Grundlage für erbten idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus aufgeklärt. Diese Fälle ließen sich auf Mutationen im X-chromosomal rezessiv vererbten KAL1-Gen zurückführen. Das KAL1-Gen kodiert für Anosmin-1, ein Sekretionsprodukt, das wahrscheinlich eine Rolle bei der Migration der GnRH-Neuronen aus dem Gebiet der olfaktorischen Plakode via Siebbeinplatte in den mediobasalen Hypothalamus spielt.

Genetische Untersuchungen an insgesamt 109 Patienten mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus ergaben nur in vier Fällen (3,7 %) eine Mutation im KAL1-Gen. Alle diese Fälle betrafen 63 der 109 Männer mit An-/Hyposmie, so dass sich die Prävalenz für diese Gruppe auf 6,3 % erhöhte. Damit ergibt sich die Folgerung, dass KAL1-Mutatio-

nen keine verbreitete Ursache für das Kallmann-Syndrom sind [3].

Bei Patienten mit der autosomal dominanten Form des Kallmann-Syndroms wurden inaktivierende Mutationen im Gen für den Rezeptor-1 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGFR1) identifiziert [4]. Charakteristisch ist eine unvollständige Penetranz und eine höchst variable Expressivität (Anosmie, Synkinesie, Gaumenspalte, Zahnagenesie).

Seit Kurzem zählen auch die Gene von Prokineticin-2 (PROK2) und dem Prokineticin-Rezeptor-2 (PROKR2) zu den Kandidaten, bei denen Mutationen an der Pathogenese des Kallmann-Syndroms beteiligt sind [5, 6]. Bislang wurde PROK2 eher mit Funktionen im Bereich des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Darmperistaltik in Zusammenhang gebracht.

Untersuchungen an Mäusen, aber auch Daten eines Mutationsscreenings bei Kallmann-Patienten, haben Indizien für eine Rolle des nasalen embryonalen luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Faktors (NELF) in der Pathogenese des Kallmann-Syndroms geliefert [7]. Der NELF fungiert als Führungsmolekül für ausprossende olfaktorische Axone und ist an der neurophilen Migration von LHRH-Neuronen beteiligt.

Genetische Defekte, die die neuroendokrine Kontrolle der Gonadotropinsekretion stören, führen zu einem isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus

Isolierte, nicht mit An-/Hyposmie im Zusammenhang stehende Formen eines hypogonadotropen Hypogonadismus treten sowohl sporadisch als auch genetisch bedingt auf. Letztere sind in knapp 50 % der Fälle auf Mutationen im GnRH-Rezeptor zurückzuführen. Es kommt eine Reihe von compound heterozygoten (unterschiedliche Mutationen in beiden mutierten Allelen eines Gens) und homozygoten Mutationen des GnRH-Rezeptors

vor [8]. Bewirkt wird eine Störung der Gonadotropinsekretion auf hypophysärer Ebene, mit der Folge eines partiellen oder vollständigen Hypogonadismus. Frequenz und Amplitude der pulsilen LH-Freisetzung sind reduziert.

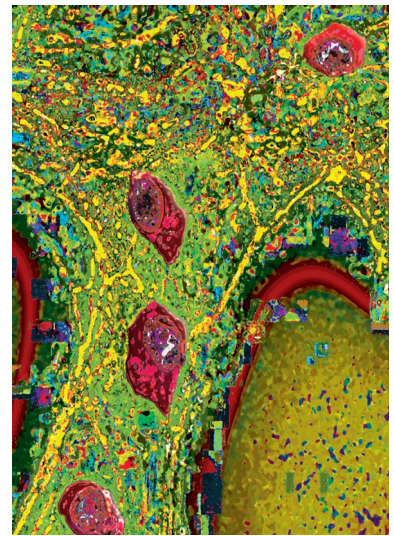
Mutationen im G-Protein-gekoppelten Rezeptor 54 (GPR54) sind eine weitere, erst 2003 entdeckte Ursache für einen isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus [9]. Als natürlicher Ligand für GPR54 fungiert Kisspeptin, das im basalen Vorderhirn gebildet wird und bei der Steroidhormon-vermittelten Kontrolle der Gonadotropinsekretion eine Rolle spielt. Für Kisspeptin wird daher die Funktion eines Neurohormons postuliert, das durch Aktivierung von GPR54 auf GnRH-Neuronen die GnRH-Sekretion steuert.

Aktuell wurde eine Mutation des FGFR1-Gens in einer Familie beschrieben, bei der kein hypogonadotroper Hypogonadismus in Form eines Kallmann-Syndroms – wie bei Mutationen dieses Gens üblich – ausgeprägt ist, sondern ein normosmischer, isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus besteht. Der Unterschied zum Kallmann-Syndrom macht sich neben der fehlenden An-/Hyposmie in einer vollständigen Penetranz, komplettem hypogonadotropen Hypogonadismus mit wenig/nicht variabler Expression und dem Fehlen der typischerweise mit FGFR1-Mutationen beim Kallmann-Syndrom verbundenen Anomalien bemerkbar [10].

Mutationen in mehr als einem Gen könnten die vielfach beobachtete phänotypische Heterogenität bei einem GnRH-Mangel erklären

Bei keinem der Genotypen an einem für idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus oder das Kallmann-Syndrom identifizierten Genorte lässt sich verlässlich auf den manifestierten Phänotyp schließen. Sowohl innerhalb betroffener Familien

Abb. 1: Onthogenetisch werden die GnRH-Neuronen ausserhalb des Gehirns im nasalen Kompartiment in der Umgebung der olfaktorischen Plakode angelegt. Bei ihrer Wanderung via Siebbeinplatte des Os ethmoidale in den mediobasalen Hypothalamus bedienen sie sich einer Art Führungsschiene, die ihnen in Form von Riechnervenfaser zur Verfügung steht. Dem Kallmann-Syndrom liegt eine Agenesie des Bulbus olfactorius zugrunde, so dass die wandernden GnRH-Neuronen im Bereich der Siebbeinplatte liegen bleiben.



als auch interfamiliär ist die jeweilige Krankheit zum Teil sehr variabel ausgeprägt. Das lässt Zweifel an deren Monogenizität aufkommen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass bei idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus oder Kallmann-Syndrom oft mehr als ein mutiertes Gen involviert ist.

Starke Indizien für diese Hypothese lieferten jüngst publizierte Ergebnisse der Untersuchungen an zwei Familien: In einer Familie kommt das Kallmann-Syndrom vor und in der anderen ein normosmischer hypogonadotroper Hypogonadismus in jeweils erheblich variabler Ausprägung vor. Für das Kallmann-Syndrom war eine heterozygote FGFR1-Mutation und für den normosmischen hypogonadotropen Hypogonadismus eine compound heterozygote Mutation im Gen für den GnRH-Rezeptor nachgewiesen worden. Bei ergänzenden Untersuchungen wurden in Familie 1 noch eine Deletion im NELF-Gen und in Familie 2 eine heterozygote FGFR1-Mutation identifiziert. Daraus wird geschlossen, dass zwei unterschiedliche Gendefekte synergistisch zusammenwirken und einen schwereren Phänotyp in Familien mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus oder Kallmann-Syndrom bewirken können

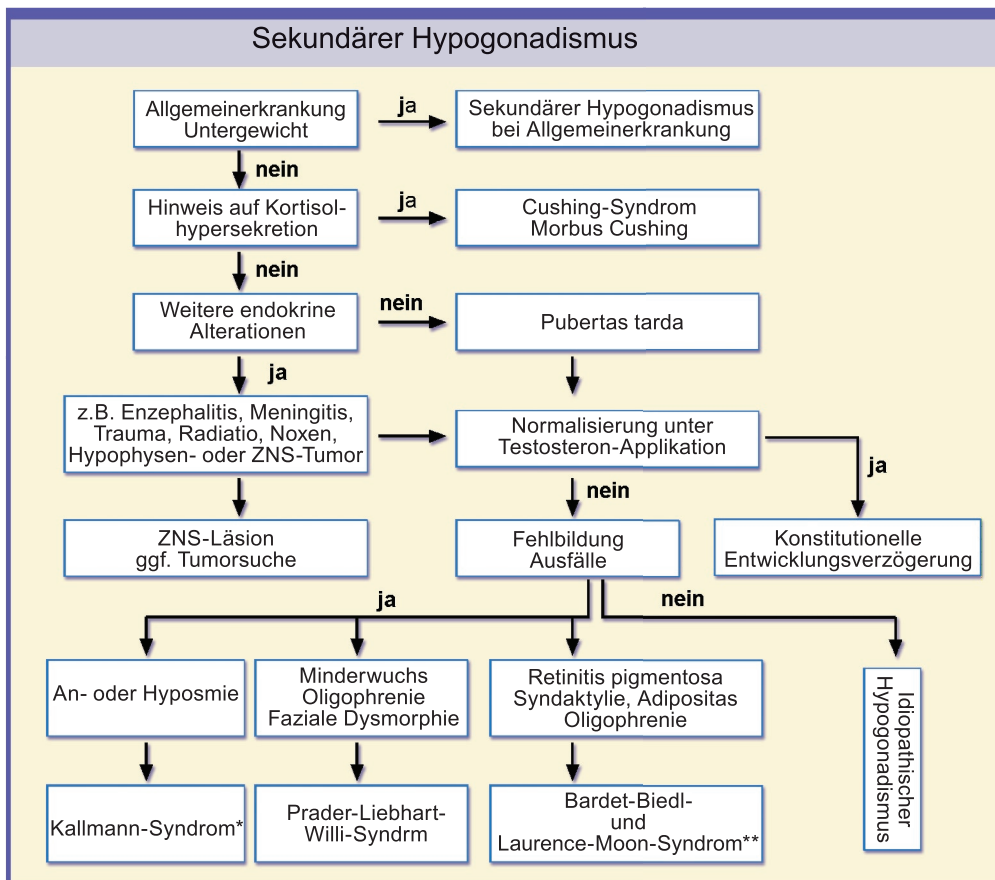


Abb. 2: Differentialdiagnostisches Vorgehen beim hypogonadotropen Hypogonadismus (nach F. Husmann).

* Bei einigen Patienten mit Klinefelter-Syndrom können weitere körperliche Besonderheiten wie Nierenagenesie, Gaumenspalte, Synkinesien und Gehörsausfälle auftreten.

** Beide Syndrome können mit einem Hypogonadismus verbunden sein, der neueren Befunden zufolge wahrscheinlich nicht hypothalamisch-hypophysärer Natur ist.

als jeder der beiden Gendefekte für sich [12].

Bei Maldezensus, Mikropenis und gestörter GnRH-Sekretion frühzeitiger Verdacht auf Prader-Labhart-Willi-Syndrom

Das erstmals 1956 beschriebene Prader-Labhart-Willi-Syndrom (Prävalenz: 1:15 000–25 000) ist durch einen hypogonadotropen Hypogonadismus kombiniert mit Hypotonie der Muskulatur, Minderwuchs, Oligophrenie, faziale Dysmorphie, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 gekennzeichnet. Darüber hinaus finden sich oft eine Akromikrie, Strabismus, Skoliose und Zahnschmelzdefekte. Als Ursache gilt eine väterlicherseits ver-

erbte Deletion des langen Arms des Chromosoms 15. Eine Verdachtsdiagnose kann aufgrund eines Maldezensus und eines Mikropenis sowie gestörter GnRH-Sekretion oft schon bei der Geburt gestellt werden.

Neuere Befunde weisen darauf hin, dass ein hypothalamischer Defekt wohl nicht die einzige Ursache des Prader-Labhart-Willi-Syndroms ist. Vielmehr besteht auch eine periphere gonadale Entwicklungsstörung. Bei betroffenen Jungen lässt sich zum Zeitpunkt der Pubertät eine insuffiziente LH- und Testosteronsekretion sowie ein primärer Schaden an den Tubuli seminiferi nachweisen. Letzterer führt zu einem erniedrigten Inhibin-B- und einem erhöhten FSH-Spiegel. Durch Substitution von humanem Choriogon-

adotropin (hCG) wird die Testosteronproduktion stimuliert und es kommt zur Virilisation. Fertilität wird nicht erreicht [12].

Hypogonadismus beim Bardet-Biedl-Syndrom und Laurence-Moon-Syndrom nicht hypothalamisch-hypophysärer Natur?

Das Bardet-Biedl-Syndrom ist eine früher mit dem Laurence-Moon-Syndrom zusammengefasste autosomal rezessive Krankheit, die durch abdominale Adipositas, mentale Retardierung, dysmorphe Extremitäten, Retinadystrophie bzw. pigmentäre Retinopathie, Nierenanomalien und in einigen Fällen Hypogonadismus bzw. Hypogonitalismus (letztere nur beim männlichen Geschlecht) gekennzeichnet ist [13].

Ursprünglich bestand die Auffassung, dass diese Syndrome ebenfalls mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus in Verbindung stehen. Neueren Befunden ist der Hypogonadismus in diesem Zusammenhang aber nicht hypothalamisch-hypophysärer Natur. Dennoch gilt es diese sehr seltene Krankheit gegenüber ähnlichen Syndromen differenzialdiagnostisch abzuklären (Abb. 2).

Pasqualini-Syndrom – Störung auf hypophysärem Niveau

Beim Pasqualini-Syndrom finden sich bei normalem FSH-Spiegel erniedrigte LH- und Testosteronspiegel im Serum. Es handelt es sich um eine anlagebedingte isolierte Sekretionsstörung des LH, d.h. eine Form des kongenitalen isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus. In der Klinik fallen diesbezügliche Patienten durch eine unzureichende Virilisierung bei normal großen Hoden auf. Trivial wird auch vom Syndrom der fertilen Eunuchen gesprochen.

Literatur:

[1] Simoni M, Nieschlag E. 2007. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. Horm Res 67(suppl 1):149-154.

Wichtig ist das frühzeitige Erkennen eines hypogonadotropen Hypogonadismus und die rechtzeitige Einleitung einer Testosteron-Substitutionstherapie

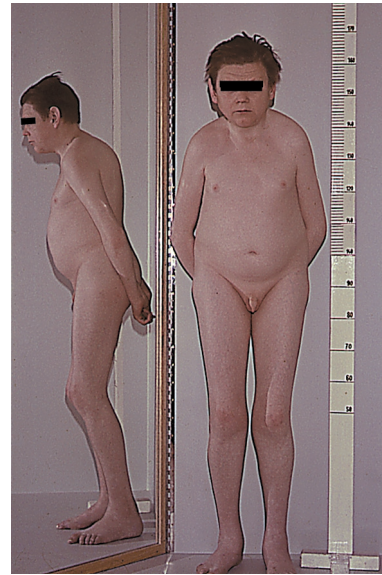
Patienten mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden massiv unter einem Testosteronmangel bzw. auch einem daraus resultierenden Estrogenmangel. Beide Sexualhormone sind essentiell für die Ausreifung des Skelettsystems. Ihr Mangel führt dazu, dass sich die Epiphysenfugen nicht schließen und es zu eunuchoidem Hochwuchs kommt. Ferner ist bei solchen Patienten das Skelettsystem nur unzureichend ausgereift und mineralisiert, so dass sich schon in jungen Jahren eine Osteoporose entwickeln kann, die unter Umständen bereits im Alter von 30 bis 35 Jahren zur Invalidisierung führt (Abb.).

Ein eunuchoider Hochwuchs lässt sich naturgemäß nicht korrigieren. Dass es dazu kommt kann aber verhindert werden, sofern die Diagnose rechtzeitig erfolgt und unverzüglich mit einer Substitution von Testosteron begonnen wird.

Die fehlende oder unzureichende anabole Testosteronwirkung bedingt zudem einen unzureichenden

Aufbau der Muskulatur. Da Testosteron auch bei der Aktivierung des Erythropoetins mitwirkt, resultiert eine mehr oder weniger stark ausgeprägte normozytäre Anämie. Außerdem ist die Pigmentbildung alteriert, so dass die Patienten ungewöhnlich blass sind und sehr empfindlich auf Sonnen- bzw. UV-Licht (Solarium) reagieren. Da auch die Bildung der kollagenen und elastischen Fasern in der Haut erheblich eingeschränkt ist, wirken unzureichend oder nicht substituierte Patienten vorgealtert und vergeisen frühzeitig.

Besteht bei Patienten mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus oder Kallmann-Syndrom Kinderwunsch, ist Behandlung mit pulsatilem GnRH meist erfolgreich. Alternativ kann eine Kombination von humanem Choriongonadotropin (hCG) mit humanem Menopausen-Gonadotropin (hMG) gegeben werden. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn zuvor die sexuelle Reife erreicht wurde, der Inhibin-B-Spiegel



33-jähriger Patient mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus, der bis zu diesem Zeitpunkt nicht substituiert worden war. Es hatte sich eine manifeste Osteoporose mit Wirbelkörperdeformierungen (Fisch- und Keilwirbelbildungen und Kompressionsfrakturen) entwickelt, so dass der Patient invalidisiert wurde. Charakteristisch ist der eunuchoider Hochwuchs mit relativ langen Extremitäten und kurzem Rumpf sowie der ausgeprägte Rundrücken. Auffallend sind auch die nur schwach ausgebildete Muskulatur bei schlaffer Körperhaltung und die pigmentarme, vorgealterte Haut. (Foto: F. Husmann)

60 pg/ml übersteigt und kein Kryptorchismus vorliegt [14].

[2] Karges B, de Roux N. 2005. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev* 8:67-80.
 [3] Bhagavath B, Xu N, Ozata M, et al. 2007. KAL1 mutations are not a common cause of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in humans. *Mol Hum Reprod* 13:25-30.
 [4] Dodé C, Leuilliers J, Dupont JM, et al. 2003. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 33:463-465.
 [5] Dodé C, Teixeira L, Leuilliers J, et al. 2006. Kallmann syndrome mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2:e175.
 [6] Matsumoto S, Yamazaki C, Matsumoto KH, et al. 2006. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:4140-4145.
 [7] Miura K, Acierno JS Jr, Seminara SB.

2004. Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Hypergonadotroper Hypogonadismus). *J Hum Genet* 49:265-268.
 [8] Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, et al. 2005. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 153:845-852.
 [9] de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. 2003. Hypogonadotropic Hypogonadism due to loss of function of KISS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:10972-10976.
 [10] Xu N, Qin Y, Reindollar RH, et al. 2007. A mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene causes fully penetrant normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1155-1158.

[11] Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, et al. 2007. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 117:457-463.
 [12] Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, et al. 2006. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:892-898.
 [13] Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, et al. 2002. A review of the literature of Bardet-Biedl disease of the cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after age of fifty. *Obes Res* 3:123-135.
 [14] Pitteloud N, Haves FJ, Dwyer A, et al. 2002. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4128-4136.