

Den neuro-hypofysære-gonadale akse og hypogonadotrop hypogonadisme

Dagfinn Aarskog¹, Robert Bjerknes

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen*

Innledning

Pubertetsutviklingen blir styrt av et komplisert neuroendokrint nettverk som integrerer sentrale og perifere signaler i en neuro-hypofysære-gonadal akse. I dette systemet har de hypofysære gonadotropiner, LH og FSH, en sentral rolle i modningen og funksjonen av gonadene, med produksjon av kjønnshormoner og induksjon av pubertet, spermatogenese og menarche. Den sentrale overordnede faktor er en pulsatil sekresjon av gonadotropin-releasing-hormone (GnRH) som regulerer sekresjonen av de gonadotrope hormonene FSH og LH. Når det gjelder de perifere faktorer, har de gonadale androgener og østrogener en viktig rolle i regulering av sekresjonen av de gonadotrope hormoner gjennom en negativ feedback effekt på hypothalamus og/eller hypofyse. Dette systemet danner basis for det såkalte 'gonadostat'-konseptet som forutsetter at en lav sekresjon av androgener og østrogener fra de prepubertale testikler og ovarier hemmer frigjøringen av GnRH for puberteten.

De første endokrine endringer ved overgangen fra prepubertet til pubertet er karakterisert av nattlig pulserende sekresjon av GnRH, LH og FSH, og etter hvert også gradvis økende

serumkonsentrasjoner av FSH og LH. I dette bilde er det store individuelle variasjoner, og det er derfor viktig å relatere serumkonsentrasjoner til det kliniske pubertetsstadium.

Det har vært antatt at aktiveringen av en postuleret GnRH-pulsgenerator som initierer en nedstrøms kaskade av hormonelle signaler, er påvirket av mange overordnede neurotransmittorer og modulatorer som medierer informasjon om kroppsutvikling, kroppsvekt, fettlagre, energibalanse, appetitt, eksterne miljøfaktorer og hos noen arter også årstid.

I løpet av de seneste år er det klarlagt at den G protein-koblede reseptor GPR54 og dens naturlige ligand Kiss-1 protein fungerer som en 'gatekeeper' for den pulserende frigjøring av GnRH. Hensikten med denne artikkelen er å gi en kortfattet oversikt av dette nyoppdagede GPR54/Kiss-1 protein systemet og andre hormonelle og molekylære faktorerens betydning for vår forståelse av normal pubertetsutvikling og de kliniske implikasjoner for diagnose og potensiell behandling av forstyrrelser i pubertetsutviklingen, og da i første rekke hypogonadotrop hypogonadisme (1-3).

¹: : Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Seksjon for pediatri, Institutt for klinisk medisin
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975200
Fax. 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

Utviklingen av den neurohypofysære-gonadale akse

Et spesielt trekk ved utviklingen av det GnRH-sekretoriske system er at GnRH-neuronene oppstår i embryonalperioden i luktelappene som ligger utenfor sentralnervesystemet. Derfra vandrer neuronene fra neseregionen til de basale deler av hjernen fra det mediale septum til de mediobasale deler av hypothalamus (4). Denne kunnskapen om ontogenesen av det GnRH-sekretoriske system gir en forklaring på sammenhengen mellom hypogonadotrop hypogonadisme, manglende pubertetsutvikling og tappt eller nedsatt luktesans ved Kallmann syndrom (4,5). Den hyppigste form av syndromet er X-bundet arvelig og er derfor om lag fem ganger hyppigere hos menn enn kvinner. Det muterte gen KAL-1 er lokalisert til Xp22.3 og koder for et adhesjonsprotein (N-CAM) på celledmembranen. Omtrent 10% av tilfellene av Kallmann syndrom skyldes autosomt dominant arv. Det muterte gen er da lokalisert til 8p11.2-12 og koder for fibroblast-vekstfaktor reseptor 1 (FGFR1). Forskjellige heterozygote mutasjoner i genet med tap av funksjon fører til Kallmann syndrom, mens andre heterozygote mutasjoner kan medføre økt funksjon og resultere i kraniosynostose.

Det GnRH sekretoriske system er forbigående aktivt fra tidlig i fetalperioden og opptil 6 måneder av den neonatale periode hos gutter (6). Det blir antatt at denne aktiviteten er viktig for maskulinisering av genitalia eksterna. Videre ses en forbigående postnatal periode med relativt høy sekresjon av FSH, LH og testosteron hos gutter som åpner mulighet for diagnose av idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme. Serumkonsentrasjonen av FSH, LH og testosteron øker i andre leveuke og når et maksimum i 4.-10. uke og avtar deretter gradvis til prepubertalt nivå ved 6 måneders alder. Hos jenter persisterer det økte serumnivået av FSH, LH, og i noen tilfeller østradiol, opptil de første 2-3 leveår. Denne transitoriske aktiveringen av GnRH pulsgeneratoren med påfølgende relativt høy sekresjon av gonadotropiner og gonadale hormoner blir noen ganger referert til som den neonatale 'minipubertet'. Mekanismene som ligger bak både aktiveringen og inaktiveringen av denne 'minipubertet' er ukjent, men man regner med at den senere ekte pubertet blir utløst ved en reaktivering av de samme mekanismer.

Mikropenis med eller uten kryptorchidime er de kardinale kliniske funn hos gutter med idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme. I slike tilfelle er det viktig å benytte neonatalperioden til å foreta hormonanalyser som kan bekrefte diagnosen. Ved å etablere diagnosen på et så tidlig tidspunkt, kan den hormonelle substitusjonsbehandlingen planlegges og iverksettes på et optimalt tidspunkt i pubertetsalderen. Forsømmes denne muligheten blir gjerne resultatet at diagnosen ikke blir stillet før etter en antatt konstitusjonelt forsinket pubertetsutvikling er avventet over flere år (6).

Pubertet og det hypothalamiske KiSS-1 peptid/GPR54 reseptor systemet

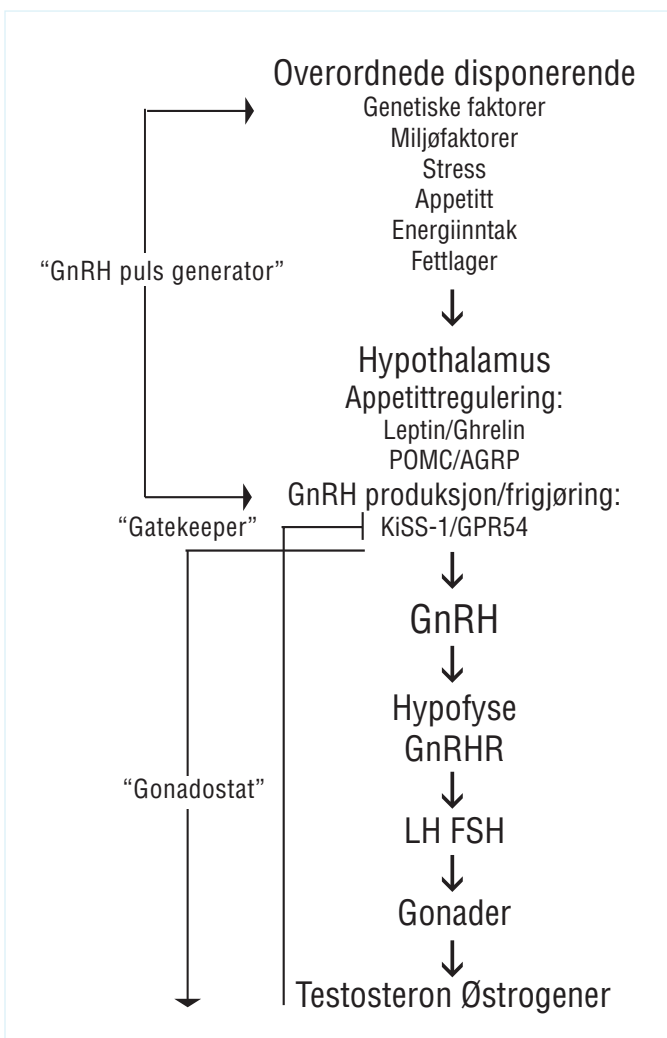
Oppfatningen av at puberteten utløses ved en reaktivering av de samme mekanismer som ble inaktivert av 'minipuberteten' ved 6 måneders alder, innebærer at GnRH-neuronene er modne fra den føtale periode. Den økte sekresjon av GnRH ved pubertetsalder skyldes derfor en økende signalaktivitet til GnRH-neuronene og ikke en modningsprosess. I dette scenariet skjedde det et gjennombrudd sent i 2003, da to uavhengige grupper på basis av genetiske undersøkelser av familier med autosomt recessiv hypogonadotrop hypogonadisme avdekket mutasjoner i den G protein-koblede reseptor GPR54 (2,7). Denne oppdagelsen førte straks til at oppmerksomheten ble rettet mot mulige ligander til GPR54 reseptoren. Peptider som blir kodet av KiSS-1 genet kom med en gang i søkelyset (8). Den viktigste sekretoriske form er et peptid som består av 54 aminosyrer, som tidligere var kjent under navnet metastasin på grunn av en hemmende effekt på migrasjonen av forskjellige typer cancer-celler (8). Dette viste seg også å være en regulator av det GnRH-sekretoriske system.

I løpet av siste året er kommet en rekke publikasjoner som bekrefter at GPR54 og dets ligand Kiss-1 har en sentral funksjon som 'gatekeeper' for GnRH-neuronene og den neurohypofysære akse. GPR54 er uttrykt i GnRH-neuronene, og det er påvist at KiSS-1 har en direkte aktiverende effekt på neuronene med produksjon og frigjøring av GnRH (9-14). Det er også vist at KiSS-1 genet og

i mindre grad GPR54 genen blir uttrykt i hypothalamus med økende ekspresjon i puberteten, og at ekspresjonen blir feedbackregulert av gonadale steroider (9,10). Hos aper blir effekten av KiSS-1 peptid på sekresjonen av LH blokkert av GnRH-antagonister. Dette indikerer at KiSS-1 / GPR54 systemet er involvert i induksjonen av puberteten og i feedbackkontrollen av den gonadotropogonadale akse gjennom produksjon/frigjøring av GnRH (Fig. 1).

Undersøkelser av hypothalamus hos hannmus har også kastet lys over det neuronale nettverk og de molekylære mekanismer som er involvert i de androgene og østrogene hormoners feedbackreg-

ulering av GnRH-neuroner (15). Disse studier har vist uttalt ekspresjon av KiSS-1 genen i den hypothalamiske nucleus arcuatus (ARC) og i den anteroventrale periventriculære hypothalamus (AVPV). Videre er det vist at KiSS-1 ekspresjonen øker i ARC etter gonadektomi og minker etter testosteron eller østrogen substitusjon, mens effekten av gonadektomi og hormonell substitusjon er motsatt i AVPV. Samlet viser disse undersøkelser at forskjellige populasjoner av KiSS-1 neuroner i hypothalamus har en differensiert effekt på den stimulerende og inhiberende feedbackkontroll av GnRH-frigjøringen.



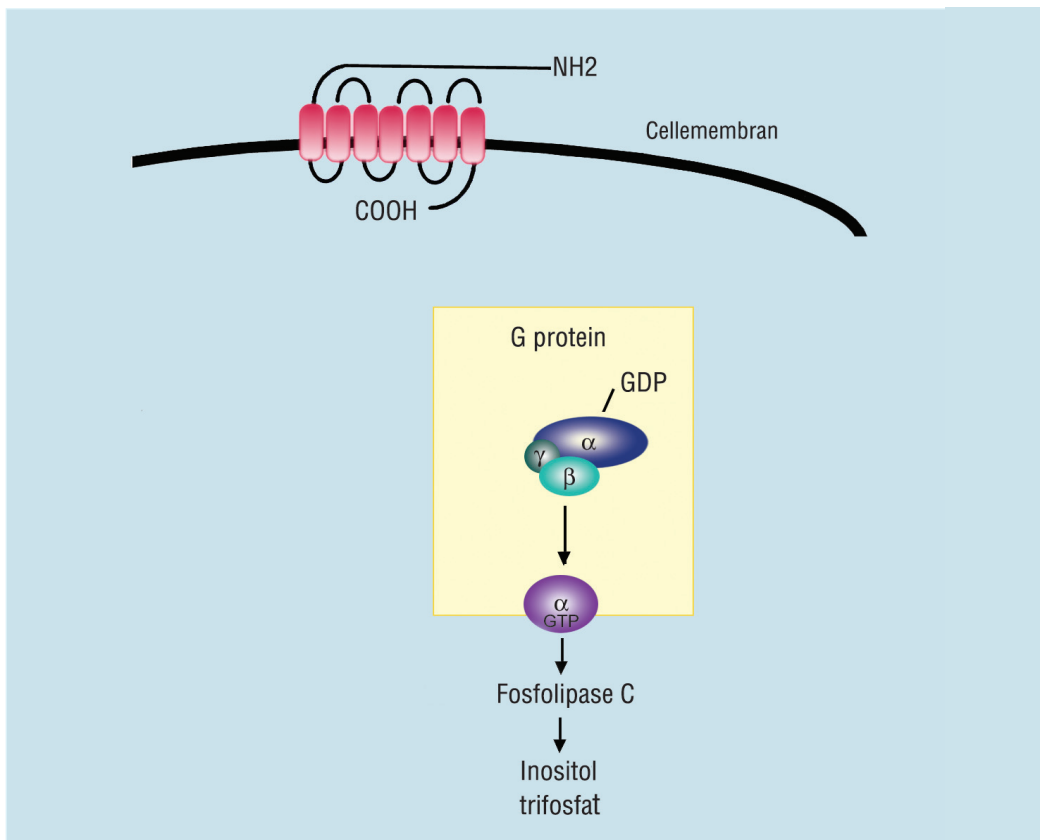
Figur 1

Skjematisk presentasjon av faktorer som initierer puberteten og påvirker den videre pubertetsutviklingen. GnRH-neuronene og de appetittregulerende neuroner er lokalisert til nucleus arcuatus i hypothalamus og sammen med de overordnede disponerende faktorer utgjør de et nettverk av signaler som blir innbefattet i begrepet *GnRH-puls-generatoren*. Kiss-1/GPR54 systemet i GnRH-neuronene regulerer produksjon og den pulsatile frigjøring av GnRH og innbefattes i begrepet *Gatekeeper*. Feedbackreguleringen av produksjon og frigjøring av LH, FSH, testosteron og østrogen involverer GnRH-neuroner i nucleus arcuatus, gonadotrope celler i hypofysen og steroidproduserende celler i gonadene og innbefattes i begrepet *Gonadostat*.

GnRH reseptoren (GnRHR) utgjør det siste ledd i signaloverføringen fra hypothalamus til populasjonen av gonadotrope celler i hypofysen som frigjør de gonadotrope hormoner FSH og LH. GnRHR tilhører også familien av G protein-koblede reseptorer og er uttrykt på cellemembranen i de gonadotrope celler. I 1998 ble det påvist at mutasjoner i genet for GnRHR var en årsak til autosomt recessiv hypogonadotrop. Samlet viser disse undersøkelser at forskjellige populasjoner av hypogonadisme, og til nå er det beskrevet mer enn 18 forskjellige mutasjoner i genet med varierende tap av funksjon (16).

G protein-koblet signaloverføring

G protein-koblede reseptorer (GPCR) utgjør en superfamilie med felles strukturelle og funksjonelle motiv i et enkelt polypeptid med en ekstracellulære reseptoren og lær amino- og en intracellulær COOH-terminal. Syv domener spenner over cellemembranen og blir bundet sammen med tre ekstracellulære og tre intracellulære sløyfer (Fig. 2). Innenfor GPCR-superfamilien fører forskjeller i sekvens og struktur til spesifikk binding av peptid/protein hormoner (ligander) til



Figur 2

Skjematisk presentasjon av struktur og funksjon av G protein-koblede reseptorer. Reseptoren består av et enkelt polypeptid med en ekstracellulær aminoterminal, syv domener som spenner over cellemembranen og blir bundet sammen med tre ekstracellulære og tre intracellulære sløyfer, og et intracellulært COOH-terminalt domene. Bindingen av en ligand (f. eks. Kiss-1) til reseptoren (f. eks. GPR54) aktiverer G proteinet som resulterer i frigjøring av guanosindifosfat (GDP) fra en tett binding til α -subenheten av G proteinet. Dermed aktiveres α -subenheten ved at GDP byttes ut mot guanosintrifosfat (GTP) som gjennom aktivering av bl.a. fosfolipase C genererer inositol trifosfat og frigjør Ca^{++} i GnRH-neuronene i nucleus arcuatus i hypothalamus.

koblingen til et G-protein som består av tre forskjellige proteinsubenheter: α , β , γ . Den funksjonelle spesifisiteten av det enkelte G-protein er knyttet til α -subenheten. Etter sekvens og funksjon er de delt inn i fire subfamilier: $Gs\alpha$, $Gi\alpha$, $Gq\alpha$ og $Gi2\alpha$. Alle GPCR-signaloverføringer virker ved å frigjøre guanosindifosfat (GDP) fra en tett binding til α -subenheten. Dermed dannes guanosintrifosfat (GTP) som igjen aktiverer nedstrøms effektorer (Fig. 2). De forskjellige klasser av GPCR kobler seg til et spesifikt G-protein. Visse antagonist kan konkurrere med naturlige agonister om binding til GPCR, og dermed inaktivere reseptoren og blokkere aktivering av G-proteinet.

Mutasjoner kan føre til tap av funksjon ved å hemme bindingen av et hormon/peptid til GPCR, eller blokkere aktiveringen av G-proteinet. Slike mutasjoner er i regelen recessivt arvelige, og foreldrene er ofte beslektet. Heterozygote arvebærere har i regelen ingen tegn til kliniske manifestasjoner.

Mutasjoner som fører til økt funksjon skyldes at reseptoren er vedvarende aktivert uten å være bundet til et hormon/peptid. Denne typen mutasjoner er autosomt dominant arvelige. Inntil 2003 var det bare påvist mutasjoner i $Gs\alpha$ som genererer cyclisk AMP og $Gi\alpha$ som hemmer dannelsen av cyclisk AMP, som årsak til en rekke endokrine sykdommer (18). Ved oppdagelsen av GPR54 ble det vist at $Gq\alpha$ var det spesifikke G-protein knyttet til denne reseptoren, og at effectoren, eller 'second messenger', var en aktivering av fosfolipase C som medførte økning av intracellulært inositol trifosfat og Ca^{2+} (1,2). Den G-protein-koblede reseptor for GnRH (GnRHR) benytter også samme effectormekanisme (16).

Som det er redegjort for over, fungerer KiSS-1/GPR54 som en slags 'gatekeeper' for overordnede sentrale signaler som utløser pubertetsutviklingen. Disse signaler konvergerer i de hypothalamiske GnRH-neuroner hvor KiSS-1 proteinet ved binding til GPR54 øker produksjon og frigjøring av GnRH. Siden GPR54 også er lokalisert til GnRH-neuroner, er den mest nærliggende hypotese at GPR54/KiSS1 systemet kan fungere som en modulator av den neurale GnRH-produksjon og/eller stimulere frigjøringen GnRH.

G-proteiner fungerer som en molekylær 'På-Av'-bryter for signaloverføring da reseptoren aktiveres og inaktiveres i løpet av få sekunder ved at GTP og GDP veksler med binding til α -suben-

heten av G-proteinet (17). En slik veksling av reseptoraktiviteten kan være en mulig forklaring på den pulserende GnRH-frigjøringen.

Faktorer som induserer pubertet

Det er solid klinisk erfaring for at alder ved de første tegn til pubertet og tempoet i den videre pubertetsutvikling er arvelig betinget (18). Det er her tale om multifaktoriell eller polygenetisk arv, der en rekke interne og eksterne faktorer har effekt på et nettverk av mange gener som hver for seg bare kan ha en moderat effekt på de overordnede sensoriske impulser som regulerer den hypothalamiske GnRH-pulsgenerator. I de senere år har den største interesse vært knyttet seg til faktorer som mengden av kroppsfett, energiinntak, energibalanse og appetittregulerende mekanismer (Fig. 1).

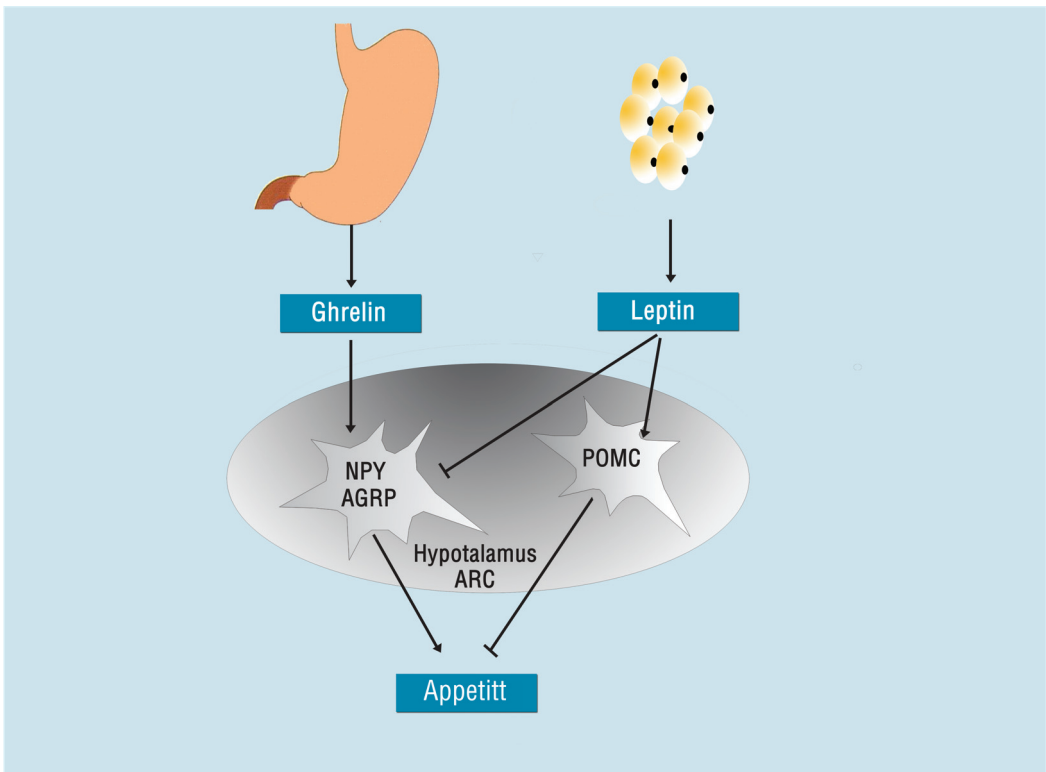
Sammenhengen mellom fedme og tidlig menarke er en velkjent klinisk observasjon, og var utgangspunktet for hypotesen til Frich og McArthur om mengden kroppsfett og en kritisk kroppsvekt som er nødvendig for å utløse menstruasjonssykluser (19). Senere undersøkelser har ikke kunnet bekrefte denne sammenhengen, og oppfatningen heller nå i retning av at progresjonen av puberteten er viktigere for utviklingen av mengden kroppsfett enn fett har på menarkealderen (20). Det mest aktuelle synspunkt er at tilgang på energi og en positiv energibalanse er det primære element og ikke mengden kroppsfett (3).

Oppdagelsen av leptin og andre hormoner og signalmolekyler som regulerer appetitt, energiinntak og forbruk, har i de seneste år skjovet kroppsfett som kausal faktor i pubertetsutviklingen i bakgrunnen. I dette nye bilde er reguleringen av appetitten sentral, og da ikke minst effekten av leptin som fettvevets hormon (21). De første indikasjoner på at leptin hadde en rolle i induksjonen av pubertet kom fra observasjoner av at mus med genetisk leptinmangel (ob/ob) eller defekt leptinreseptor (db/db) ikke gikk i pubertet til tross for svær adipositas, og at substitusjonsbehandling med leptin induserte reproduktiv utvikling (3,22). Til nå er det bare rapportert noen få pasienter med kongenitt leptinmangel eller leptinreseptor-mutasjon som har vist svikt i funksjonen av den hypothalamiske-hypofysære-gonadale akse

med manglende pubertetsutvikling (23,24). Hos noen pasienter med leptinmangel har substitusjonsbehandling med rekombinant leptin ført til pubertetsutvikling (25,26).

Det er vist at leptinreseptoren er samlokalisert med KiSS-1 /GPR54 systemet i den hypothalamiske nucleus arcuatus som også er det viktigste hypothalamiske senter for appetittreguleringen (Fig. 3). Videre er det vist at ekspresjonen av leptinreseptoren likesom GPR54 er samlokalisert til GnRH-neuroner, og at leptin øker den pulserende frigjøring av GnRH (27). Leptin produseres i fettcellene og serumkonsentrasjonen er relatert til mengden av fettvev. Høyt serumnivå reduserer

appetitt og energiinntak, og motsatt er et lavt nivå, som ved forskjellige former for lipodystrofi, forbundet med økt appetitt og inntak av mat (28). Ghrelin er et nytt appetittregulerende hormon som utskilles i mavesekken og stimulerer appetitten ved å binde seg til en spesifikk G protein-koblet reseptor som også er lokalisert til neuroner i nucleus arcuatus (29,30). Integreerte serumkonsentrasjoner av ghrelin er inverst relatert til fettvev og faller ved vekttap i forbindelse med slanking (31). Det synes derfor som leptin og ghrelin spiller en komplementær rolle når det gjelder å endre inntaket av energi og reguleringen av mengden av fettvev (32).



Figur 3

Appetitten blir regulert av neuroner i hypothalamus. Leptin binder seg til spesifikke reseptorer i nucleus arcuatus (ARC) og stimulerer dannelsen av proopi melanocortin (POMC) som ved påvirkning av proconvertase omdannes til melanocortinpeptider. Et av disse α -melanocytstimulerende hormon (α -MSH) bindes til den G protein-koblede melanocortinreseptor type 4 (MC4R) som resulterer i redusert appetitt. Ghrelin binder seg til reseptorer i andre spesifikke neuroner i nucleus arcuatus og stimulerer produksjonen av neuropeptid Y (NPY) og agouti-relatert protein (AGRP) som øker appetitt og energiinntak. Leptin hemmer frigjøringen av NPY og AGRP. I hypothalamus integreres samspillet mellom disse appetittregulerende hormoner, proteiner og peptider. Økt mengde fettvev og dermed sirkulerende leptin fører til at POMC-aktiviteten overstiger NPY/AGRP-aktiviteten med nedsatt appetitt og energiinntak. Når NPY/AGRP-aktiviteten overstiger POMC-aktiviteten øker appetitt og energiinntak.

Leptin og ghrelin binder seg til to separate populasjoner av neuroner i nucleus arcuatus. Leptin stimulerer produksjonen av proopiomelanocortin (POMC) som omdannes til α -melanocytstimulerende hormon (α MSH) som reduserer appetitt og energiinntak. I tillegg hemmer leptin frigjøringen av det appetittstimulerende neuropeptid Y (NPY) og agouti-relaterte protein (AgRP) fra den samme populasjon av neuroner i nucleus arcuatus, noe som leder til minker appetitt og energiinntak (Fig. 3). I en forenklet fremstilling av det integrerte samspill mellom disse hormoner, proteiner og peptider vil en økning av mengden fettvev, og dermed leptin, kunne føre til at POMC-aktiviteten overstiger NPY/AgRP-aktiviteten og føre til nedsatt appetitt og energiinntak. Motsatt vil redusert mengde fettvev føre til at NPY/AgRP-aktiviteten overstiger POMC-aktiviteten som gir økt appetitt og energiinntak. I et hypotetisk utvidet nettverk innenfor nucleus arcuatus kan en integrering av KiSS-1/GPR54 systemet med det appetittregulerende system utgjøre en molekylær mekanisme som knytter pubertetsutvikling til energiinntak og mengden kroppsfett. I dette nettverk spiller leptin en sentral rolle, men etter rådende oppfatning er leptin ikke en kausal faktor i utløsningen av pubertet (3).

Kliniske implikasjoner

I utgangspunktet er idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme en relativt sjelden og heterogen tilstand med en prevalens på om lag 2.5 : 10.000. Innenfor denne gruppen er Kallman syndrom hyppigst med en prevalens på om lag 1 : 10.000 menn og 1 : 50.000 hos kvinner (33). Fra et klinisk synspunkt blir den vanlige problemstilling å skille idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme fra konstitusjonelt forsinket pubertet. Hos oss defineres forsinket pubertet som manglende tegn til pubertetsutvikling ved en alder som ligger til standarddeviasjoner over den gjennomsnittlige alder ved pubertetsdebut.

Kallmann syndrom blir vanligvis diagnostisert ved påvisning av manglende eller nedsatt luktesans, gjerne med familiær opptreden. Tegn på hypogonadisme i pubertetsalder viser seg ved små og bløte testikler med et volum på mindre enn 3 ml. Mikropenis er også hyppig med en strukket penislengde på mindre enn 3 cm, ofte

ledsaget av ensidig eller dobbelsidig kryptorkisme og forsinket benkjernealder (33). Ved Kallmann syndrom kan det i tillegg også foreligge et variert bilde av andre misdannelser og anomalier som renal agenese, leppe og/eller ganespalte, høygane, colobom og/eller papilledysplasi (33). Diagnosen kan bekreftes ved påvisning av manglende eller dysplastiske luktelapper ved MR-undersøkelse.

Som nevnt ovenfor, kan hypogonadotrop hypogonadisme manifestere seg klinisk i nyfødtp perioden ved mikropenis med eller uten kryptorkisme. Det foreligger da en mulighet for å få diagnosen verifisert ved hormonanalyser i den forbigående 'minipubertets'-periode (6). Langt de fleste tilfeller blir imidlertid først diagnostisert i forbindelse med manglende pubertetsutvikling. Hormonelle funksjonsanalyser kan da underbygge en diagnose av hypogonadotrop hypogonadisme og differensiere mot den langt hyppigere konstitusjonelle forsinkede pubertet hos gutter. I en nyere studie som omfattet 32 gutter over 14 år uten tegn til pubertetsutvikling, viste senere oppfølging at 13 kunne karakteriseres som tilfeller av konstitusjonelt forsinket pubertetsutvikling, mens de resterende 19 hadde hypogonadotrop hypogonadisme med uteblitt pubertet. De basale serumkonsentrasjoner av LH, FSH og testosteron var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene, og de individuelle verdiene viste stor overlapping. LHRH-agonist bolus stimulasjonstest viste en signifikant større stigning av både LH og FSH i gruppen med konstitusjonelt forsinket pubertet enn i gruppen med hypogonadotrop hypogonadismen uten overlapping mellom gruppene. Ved en hCG test ble det også vist at gruppen med konstitusjonelt forsinket pubertet hadde en signifikant større økning av serum testosteron, også uten overlapping til gruppen med hypogonadotrop gonadisme. Disse resultater viser at LHRH-agonist-testen og hCG-testen er diagnostiske verktøy som kan være nyttige for å skille mellom konstitusjonelt forsinket pubertet og hypogonadotrop hypogonadisme hos gutter (34).

For et praktisk klinisk formål kan pasienter med hypogonadotrop hypogonadisme deles i to grupper. I større materialer har omtrent halvparten Kallmann syndrom med manglende eller nedsatt luktesans (16,35). I en av disse studiene ble mutasjon i det X-bundne KAL1-genet funnet hos 14% i de familiære tilfeller og hos 11% av de

sporadiske. Når det gjelder det autosomalt recessive FGFR1-genet som årsak til Kallmann syndrom, er det i to materialer funnet en mutasjonsfrekvens på ca. 10% (5). Til sammen er det altså til nå bare funnet en spesifikk genetisk årsak hos vel 20% av pasienter med Kallmann syndrom. Selv i de familiære tilfeller er det til nå ikke funnet noe konkret mutert gen som årsak i majoriteten av tilfeller, slik at det er sannsynlig at det kan foreligge mutasjoner i hittil ukjente autosomale gener (34). Når det gjelder den endokrine funksjon er manglende pulserende sekresjon av LH det mest spesifikke funn ved Kallmann syndrom.

Hos pasienter med normal luktesans som inntil 1998 var kategorisert som idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme, er det til nå funnet autosomalt recessive mutasjoner i genene for GnRHR og GPR54. Den avgjort hyppigste av disse er GnRHR-mutasjoner som i et større materiale ble påvist hos 3,5% av de sporadiske pasientene, og hos 11% i familiære tilfeller som har vist autosomal recessiv arvegang. Hittil er det påvist mer en 18 forskjellige mutasjoner (16). Det mest karakteristiske endokrine funn er manglende pulserende sekresjon av LH. De fleste pasienter viser også manglende LH-respons på pulsatil stimulering med LHRH-agonist. I noen studier er det vist en nedsatt respons etter gjentatt stimulering som blir tolket som tegn på at de forskjellige mutasjoner av reseptoren kan resultere i varierende grad av resistens mot GnRH (16,36). Så langt foreligger ikke noen undersøkelser som kan gi grunnlag for å beregne prevalensen av mutasjoner i genet for GPR54. Mutasjon i genet for KiSS1 er hittil ikke påvist. I flere større undersøkelser av pasienter med idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme er det heller ikke påvist mutasjoner i genet for GnRH (37).

Det betyr at det så langt ikke er påvist genetiske mutasjoner hos det store flertall av pasienter med hypogonadotrop hypogonadisme og normal luktesans. Når hele 90% av slike tilfeller er familiære, med en transmisjon som tyder på autosomal recessiv arvegang, er det klart at det gjenstår mye forskning for å avdekke nye gendefekter i nettverket av faktorer som utgjør den neuro-hypofysære-gonadale akse. Dette medfører også at genetisk diagnostikk foreløpig bare vil være av begrenset praktisk betydning på dette området, og at mutasjonsanalyser først og fremst har sin plass i forskningsprosjekter.

Referanser

1. Seminara SB, Messenger SM, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK et al. The GPR54 gene as regulator of puberty. *New Engl J Med* 2003;349:1614-27.
2. Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:448-53.
3. Ebling FJP. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005;349:1614-27.
4. McColl G, Bouloux PGM, Quinto R. Kallmann syndrome: adhesion, afferents and anosmia. *Neuron* 2002;34:675-78.
5. Sato N, Katsumata N, Kagami M, Hasegawa T, Hori N, Mawikita S et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome (KAK1) and fibroblast growth factor 1 (FGFR1) or KAL2 in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1079-88.
6. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122-7.
7. de Roux N, Genin E, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of derived peptidoreceptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10972-6.
8. Ohataki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanechasi K et al. Metastasis suppressor gene KiSS encodes ligand of a G protein-coupled receptor. *Nature* 2001;411:613-7.
9. Navarro WM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE et al. Development and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS1 and its putative receptor GPR54 in rat hypothalamus and potent releasing activity of KiSS1 peptide. *Endocrinology* 2004;145:4565-74.
10. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Olant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2129-34.
11. Thompson EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillo WS, Todd JF et al. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Neuroendocrinol* 2004;16:850-8.
12. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin releasing hormone release via G protein coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1761-6.

13. Seminara SB, Kaiser UB. New gatekeeper of reproduction: GPR54 and its cognate ligand, KiSS-1. *Endocrinology* 2005;146:1686-92.
14. Sempere MT. Hypothalamic Kiss 1: the missing link in gonadotropin feedback control? *Endocrinology* 2005;146:3683-9.
15. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2004;146:2976-84.
16. Bagavath b, Ozata M, Ozdemir Ic, Bolu E, Bick DP, Sherins RJ, Layman C. The prevalence of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in a large cohort of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2005;84:951-7.
17. Aarskog D, Bjerknes R. Mutasjoner i gener for G-protein koblede reseptorer og G-proteiner som årsak til endokrine sykdommer. *Pediatrik Endokrinologi* 2003;17:44-51.
18. Palmert MR, Hirschhorn JN: Genetic approach to stature, pubertal timing and other complex traits. *Mol Genet Metab* 2003;80:1-10.
19. Frich RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as determinant of minimum weight for height necessary for the maintenance an onset of menarche. *Science* 1949;185:949-51.
20. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in-American boys versus girls. *Pediatrics* 2002;110:903-10.
21. Aarskog D, Bjerknes R. Leptin - Fettvevets hormon. *Pediatrik Endokrinologi* 1998;12:7-11.
22. Bluher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine functions in humans. *Am Soc Nutr Sci* 2004;134:2469S-74S.
23. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213-5.
24. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
25. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New Engl J Med* 1999;341:879-84.
26. Farooqi IS, Matavese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence, E Agwu C et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093-1103.
27. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1023-8.
28. Amia R, Osei SY. Leptin and appetite control in lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4254-7.
29. Bjerknes R, Aarskog D. Ghrelin: et nytt peptidhormon som regulerer veksthormon-utskillelse og energimetabolisme. *Pediatrik Endokrinologi* 2002;16:34-41.
30. Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004;145:2660-5.
31. Cummings DE, Weigle DS Frayo RS, Breen PA, Ma MK. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New Engl J Med* 2002;346:1625-30.
32. Aarskog D, Bjerknes R. Monogenetiske adipositasyndromer. *Pediatrik Endokrinologi* 2005;19:15-22.
33. Van-Dop C, Burstein S, Conte FA, Grumbach MM. Isolated gonadotropin deficiency in boys. Clinical characteristics and growth. *J Pediatr* 1987;111:684-92.
34. Kauschansky A, Dickerman Z, Phillips M, Naomi N, Strich D. Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotropin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotropin deficiency in boys. *Clin Endocrinol* 2002;56:603-9.
35. Oliveira LMB, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Shipani E et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlation and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1532-8.
36. Beranova M, Oliveira LBM, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC et al. Phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1580-8.
37. Bo-Abbas Y, Acierno JS, Shagoury JK, Crowley WF, Seminara SB. Autosomal recessive idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: genetic analysis excludes mutations in the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2730-7.