

Γενετικός έλεγχος ανεπάρκειας GNRH (Σύνδρομο Kallmann και Ιδιοπαθής Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός): Βασικές πληροφορίες



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

Σύνδρομο KALLMANN (KS)

Διάγνωση

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

Εκτός από τον υπογοναδισμό και την οσφρητική ανεπάρκεια το σύνδρομο χαρακτηρίζεται και από άλλες συνοδές ανωμαλίες όπως συγκινησία άκρων (κινήσεις καθρέπτη άνω και κάτω άκρων), αγενεσία/υποπλασία νεφρού, λαγώχειλο/λυκόστομα, νευροαισθητική βαρηκοΐα, αγενεσία δοντιών, βραχυδακτυλία, συνδακτυλία, αγενεσία του μεσολόβιου του εγκεφάλου.

Μοριακός Γενετικός Έλεγχος

Γονίδια. Τα υπεύθυνα γονίδια που ενοχοποιούνται μέχρι σήμερα για το KS είναι τα KAL1, FGFR1, Prokineticin2 (PROK2) και Prokineticin Receptor 2 (PROKR2). Το σύνολο των μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά φαίνεται να διευκρινίζουν τη μοριακή αιτιοπαθογένεια περίπου στο 20–25% των περιπτώσεων του συνδρόμου Kallmann. Πιο συγκεκριμένα, μεταλλάξεις του γονιδίου KAL1 φαίνεται να ευθύνονται για το 14% των οικογενών και για το 5–10% των σποραδικών περιστατικών, μεταλλάξεις του FGFR1 ανευρίσκονται στο 10% περίπου των περιστατικών, το γονίδιο PROKR2 διευκρινίζει τη μοριακή αιτιοπαθογένεια στο 5% περίπου των περιπτώσεων, ενώ το γονίδιο PROK2 σε ποσοστό μικρότερο του 5%.

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

Γενετικός Έλεγχος

Πίνακας 1: Μοριακή Γενετική συνδρόμου Kallmann

Γονίδιο	Γενετικός τύπος	Πρωτεΐνη	Συχνότητα μεταλλάξεων
FGFR1	8p11.2–p11.1	Υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 1	~5 – 10%
KAL1	Xp22.3	Ανοσμίνη-1	~10% Επί παρουσίας αγενεσίας νεφρού 89%
PROK2	3p13	Προκινετισίνη-2	~5%
PROKR2	20p12.3	Υποδοχέας της προκινετισίνης 2	<5%

Γενετική Συμβουλευτική

Μεταλλάξεις στο γονίδιο KAL1 είναι υπεύθυνες για τον τύπο 1 του συνδρόμου Kallmann (KS1) που μεταδίδεται με φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1 είναι υπεύθυνες για το σύνδρομο Kallmann 2 (KS2) και κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο PROKR2 προκαλούν τον τύπο 3 του συνδρόμου (KS3) και μεταδίδονται με αυτοσωμικό κυρίαρχο ή υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο της PROK2 ευθύνονται για τον τύπο 4 του συνδρόμου (KS4) που κληρονομείται τόσο με αυτοσωμικό επικρατούντα όσο και υπολειπόμενο χαρακτήρα. Στη φυλοσύνδετη μορφή του συνδρόμου (KS1), από την οποία πάσχουν μόνο άνδρες, το 70% περίπου των περιστατικών είναι σποραδικά. Ο πατέρας του άρρενος ασθενούς με KS1 ούτε πάσχει από τη νόσο ούτε φέρει την παθογενετική μετάλλαξη. Εάν η μητέρα είναι φορέας, η πιθανότητα να μεταδώσει στα τέκνα της την ενοχοποιούμενη μετάλλαξη σε κάθε εγκυμοσύνη είναι 50%. Τα αγόρια που θα κληρονομήσουν τη μετάλλαξη θα νοσήσουν, ενώ τα θήλεα τέκνα που θα κληρονομήσουν τη μετάλλαξη θα είναι υγιείς φορείς. Οι άνδρες ασθενείς με KS1 που θα τεκνοποιήσουν θα μεταδώσουν την ενοχοποιούμενη μετάλλαξη σε όλα τα θήλεα τέκνα τους, που θα είναι φορείς, αλλά δεν δύνανται να την κληρονομήσουν σε κανένα άρρεν τέκνο.

Από τα οικογενειακά δένδρα ασθενών με KS2, KS3 και KS4 προκύπτει ότι ορισμένοι έχουν ένα πάσχοντα γονέα, ενώ το ποσοστό των περιστατικών που οφείλονται σε *de novo* μεταλλάξεις παραμένει άγνωστο. Κάθε τέκνο ασθενούς με KS2, KS3 ή KS4 έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει την ενοχοποιούμενη μετάλλαξη. Προγεννητικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της ενδομητρίου ζωής είναι εφικτός για τις εγκυμοσύνες με αυξημένο κίνδυνο για KS1 ή KS2, εφόσον η παθογενετική της νόσου μετάλλαξη έχει εντοπισθεί σε ένα μέλος της οικογένειας, ενώ για τις εγκυμοσύνες με αυξημένο κίνδυνο για KS3 ή KS4, ο προγεννητικός έλεγχος ίσως είναι εφικτός σε εξειδικευμένα εργαστήρια.

Ιδιοπαθής Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός

Διάγνωση

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

Μοριακός Γενετικός Έλεγχος

Γονίδια

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

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

Πίνακας 2: Μοριακή Γενετική Ιδιοπαθούς Υπογοναδοτροφικού Υπογοναδισμού (ΙΥΥ)

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

Γενετική Συμβουλευτική

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

Βιβλιογραφία

- Balasubramanian R, Dwyer A, Seminara SB, Pitteloud N, Kaiser UB, Crowley WF Jr. Human GnRH deficiency: a unique disease model to unravel the ontogeny of GnRH neurons. *Neuroendocrinology*. 2010;92(2):81–99.
- Dodé C, Hardelin JP Clinical genetics of Kallmann syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 May;71(3):149–57.
- Hardelin JP, Dodé C. The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, et al. *Sex Dev*. 2008;2(4–5):181–93.
- Miraoui H, Dwyer A, Pitteloud N. Role of fibroblast growth factor (FGF) signaling in the neuroendocrine control of human reproduction. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Oct 22;346(1–2):37–43.
- Noel SD, Kaiser UB. G protein–coupled receptors involved in GnRH regulation: molecular insights from human disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Oct 22;346(1–2):91–101.
- Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, Sykiotis GP. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res*. 2010;39:142–53.
- Topaloglu AK, Kotan LD. Molecular causes of hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Aug;22(4):264–70