

## Hypogonadotroper Hypogonadismus aufgrund eines IHH oder Kallmann-Syndroms beim Mann

Ein hypogonadotroper Hypogonadismus beim Mann ist definiert als eine Unterfunktion der Hoden – d. h. eine erniedrigte Testosteronproduktion der Leydig-Zellen und/oder eine verminderte Spermatogenese – aufgrund einer verminderten Sekretion oder Wirkung der Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und/oder FSH (follikelstimulierendes Hormon). Die häufigsten Gründe für die verminderte Sekretion oder Wirkung der Gonadotropine sind erworben. Ursachen können z. B. Prolaktinome oder andere Hypophysentumoren, Apoplex der Hypophyse, Zustand nach Radiatio oder Trauma im Hypothalamus-/Hypophysenbereich, bestimmte Formen des Altershypogonadismus, Stoffwechselerkrankungen, systemische Erkrankungen wie eine Hämochromatose oder Nebenwirkungen von Medikamenten sein (Übersicht bei [1]). Darüber hinaus sind verschiedene syndromale Erkrankungen bekannt, bei denen neben anderen Symptomen eine verminderte Gonadotropinsekretion und somit ein hypogonadotroper Hypogonadismus auftreten kann [1].

Der isolierte hypogonadotrope Hypogonadismus (IHH) als Ursache eines hypogonadotropen Hypogonadismus weist als zentrales pathophysiologisches Merkmal eine isolierte Störung der Sekretion oder Wirkung des hypothalamischen GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) auf. Patienten mit Kallmann-Syndrom weisen zusätzlich eine Beeinträchtigung des Riechvermögens (Anosmie oder Hyposmie) auf.

IHH war früher das gebräuchliche Akronym für „idiopathischer hypogo-

nadotroper Hypogonadismus“. Die Bezeichnung „idiopathisch“ erscheint angesichts des heutigen Wissens über die Ursachen der Erkrankung überholt. Das Akronym IHH sollte daher heute für „*isolierter* hypogonadotroper Hypogonadismus“ stehen, und somit die isolierte Störung der GnRH-Sekretion bzw. -Wirkung im Gegensatz zum Kallmann-Syndrom kennzeichnen. Im amerikanischen Sprachgebrauch wird heute z. T. auch von einer „*isolierten* GnRH-Defizienz“ (IGD) gesprochen.

Beim männlichen Geschlecht wird die Prävalenz von Kallmann-Syndrom und IHH auf etwa 1:10.000 geschätzt. Genaue Angaben zur Prävalenz sind jedoch nicht möglich, da es bis heute keine prospektiven Studien in der unselektierten Bevölkerung mit detaillierten Untersuchungen der reproduktiven Funktionen bei Männern gibt. Männliche Patienten überwiegen gegenüber weiblichen im Zahlenverhältnis von etwa 4:1 [25]. Der vorliegende Übersichtsartikel bezieht sich ausschließlich auf Erkrankungen beim Mann, bezüglich entsprechend genetisch bedingter Störungen bei der Frau wird auf andere aktuelle Literatur verwiesen (z. B. [7]).

### Pathogenese

Störungen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse führen typischerweise zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus, wenn der Defekt die hypothalamische oder hypophysäre Funktion beeinträchtigt. Die primäre endokrinologische Ursache des Hypogonadismus bei IHH und Kallmann-Syndrom ist

ein Mangel oder eine verminderte Wirkung des hypothalamischen Hormons GnRH. Der GnRH-Mangel führt zu einer stark verminderten oder fehlenden hypophysären Sekretion der Gonadotropine LH und FSH. Durch den Mangel an LH und FSH kann in den Gonaden weder eine Reifung der Keimzellen noch eine nennenswerte Testosteronproduktion erfolgen. Zwei wesentliche Pathomechanismen führen zu einem LH- und FSH-Mangel.

Der erste Pathomechanismus ist die Behinderung der Migration und korrekten Platzierung und damit Aktivität der GnRH-sezernierenden Neurone. Hierbei kann der hypogonadotrope Hypogonadismus von einer Anosmie und anderen dysmorphogenetischen Symptomen begleitet sein, dies ist aber nicht obligat. Die GnRH-Neurone des basalen Hypothalamus gelangen zu ihrer regulären anatomischen Position erst durch eine komplizierte Migration während der Embryonalentwicklung. Die Zellwanderung nimmt vom nasalen Riechepithel ihren Ausgang. Die neuronale Migration wird durch eine Vielzahl von Genen reguliert und ist bei Patienten mit Kallmann-Syndrom gestört. In Embryonen mit einer Deletion im *KAL1*-Gen unterbleibt diese neuronale Migration, die Vorläufer der GnRH-produzierenden Zellen bleiben im Riechepithel liegen und können von dort aus die Hypophyse nicht wirksam stimulieren [24].

Der zweite Pathomechanismus für einen IHH ist eine mangelnde Aktivierung GnRH-sezernierender Neurone oder ein gestörter GnRH-Rezeptor. Bei-

des führt zu einer ausbleibenden oder verminderten, nichtpulsatilen Sekretion der hypophysären Gonadotropine und somit zum hypogonadotropen Hypogonadismus.

## Klinik

Leitsymptom des IHH und Kallmann-Syndroms ist die ausbleibende oder nur minimale Pubertätsentwicklung mit einem klinisch ausgeprägten Hypogonadismus. Das Hodenvolumen liegt meist unter 4 ml (Tanner-Stadium I, Normwert des Hodenvolumens für gesunde erwachsene Männer:  $\geq 12$  ml). Oft besteht eine ein- oder beidseitige Lageanomalie der Testes bzw. ein Zustand nach Orchidopexie. Das Skrotum kann deutlich hypoplastisch und wenig pigmentiert sein. Die Prostata und Samenblasen sind aufgrund der verminderten Androgenwirkung meist klein. Schon kurz nach der Geburt kann eine Unterentwicklung des Penis auffallen (Mikropenis mit einer Länge  $< 1,9$  cm) und dies zu einer frühen Diagnose führen [15].

Die sekundäre Sexualbehaarung, die z. T. auch über die adrenalen Steroide stimuliert wird, bleibt unterentwickelt und erreicht meist nur Tanner-Stadium II–III. Aufgrund des ausgeprägten Testosteronmangels bleibt ein normaler Bartwuchs aus und es können sich eunuchoiden Körperproportionen mit einer gegenüber der Körpergröße verlängerten Armspannweite, eine verminderte Muskelmasse sowie ein feminines Fettverteilungsmuster entwickeln. Unbehandelt kann sich eine ausgeprägte Osteoporose zeigen. Eine Gynäkomastie tritt nur selten auf. Die sexuellen Funktionen (Libido, Erektion und Ejakulation) sind bei nicht hormonell behandelten Patienten deutlich eingeschränkt oder fehlen ganz und die betroffenen Männer sind aufgrund einer Azoospermie oder Aspermie infertil.

Beim Kallmann-Syndrom kommt zum hypogonadotropen Hypogonadismus die Anosmie als zweites obligates Kardinalsymptom hinzu. Dieses ist das abgrenzende klinische Kriterium zum IHH. Die Störung des Riechvermögens beruht auf einer Aplasie oder Hypoplasie der Bulbi und Tractus olfactorii. Die Einschränkung der Wahrnehmungsfä-

**Tab. 1** Gene, deren Mutationen mit IHH oder Kallmann-Syndrom assoziiert sind

Gen	Akronym	Vererbung	Häufigkeit (%)	Referenz
Gonadotropin-releasing hormone receptor	<i>GNRHR</i>	AR	10	Beranova et al. 2001 [2]
Fibroblast growth factor receptor 1	<i>FGFR1</i>	AD	5–10	Pallais et al. 2011 [22]
Kallmann syndrome 1	<i>KAL1</i>	XR	5–10	Bianco u. Kaiser 2009 [3]
Prokineticin receptor 2	<i>PROKR2</i>	AD, AR	5	Dode et al. 2006 [11]
Prokineticin 2	<i>PROK2</i>	AD, AR	2	Dode et al. 2006 [11]
G-protein-coupled receptor 54	<i>GPR54 (KISS1R)</i>	AR	2	Lanfranco et al. 2005 [18]
Nasal embryonic LHRH factor	<i>NELF</i>	AD	1,5	Miura et al. 2004 [20]
Fibroblast growth factor 8	<i>FGF8</i>	AD, AR	1,3	Falardeau et al. 2008 [13]
Chromodomain helicase DNA binding protein 7	<i>CHD7</i>	AD	3,5	Kim et al. 2008 [16]
Tachykinin 3	<i>TAC3</i>	AR	$< 5$	Pallais et al. 2011 [22]
Tachykinin receptor 3	<i>TACR3</i>	AR	$< 5$	Pallais et al. 2011 [22]
Gonadotropin releasing hormone 1	<i>GNRH1</i>	AR	$< 1$	Chan et al. 2009 [8]
WD repeat-containing protein 11	<i>WDR11</i>	AD	?	Kim et al. 2010 [17]
Leptin, Leptin receptor	<i>LEP, LEPR</i>	AR	$< 2$	Montague et al. 1997 [21]

higkeit betrifft nur aromatische Substanzen, nicht aber Schleimhautreizstoffe wie Ammoniak.

Bezüglich des Manifestationsalters des GnRH-Mangels ist die Variabilität des Krankheitsbildes zu betonen. Außer dem Vollbild sind abgemilderte Verlaufsformen mit teilweise ablaufender Pubertätsentwicklung oder erst im Erwachsenenalter einsetzendem GnRH-Mangel bekannt, der dann meist über viele Jahre unverändert bestehen bleibt [12]. Mutationen des *FGF8*-Gens wurden als seltene Ursache des IHH mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter nachgewiesen [13].

## Genetische Ursachen

Der hypogonadotrope Hypogonadismus ist ein heterogenes Krankheitsbild, das X-chromosomal, autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbt werden kann. Dabei ist eine variable Expressivität und teilweise eine verminderte Penetranz zu berücksichtigen. Eine Reihe von Genen, deren Mutationen zum IHH führen, konnten identifiziert werden (■ **Tab. 1**). Insgesamt kann derzeit in etwa einem Drittel der Fälle die zugrunde liegende Mutation festgestellt werden.

Eine strenge Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist für die meisten Gene nicht offensichtlich, wenn auch gewisse Tenden-

zen zu erkennen sind. Das Vorliegen oder Fehlen einer Anosmie kann für die diagnostische Strategie bedeutsam sein. In etwa 60% der Fälle besteht eine Anosmie/Hyposmie, in etwa 40% ein normales Riechvermögen. Gene, deren Mutationen typischerweise mit Anosmie einhergehen, sind *KAL1* und *FGF8*. Mutationen in *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2* und *CHD7* können mit Anosmie oder einem normalen Riechvermögen einhergehen. Bei Mutationen in *GNRHR*, *KISS1*, *KISS1R*, *TAC3*, *TACR3*, *LEP* und *LEPR* besteht ein normales Riechvermögen [3].

*KAL1*-Mutationen bewirken eine Migrationsstörung der GnRH-produzierenden sowie olfaktorischen Neurone. Neben dem IHH und der Anosmie oder Hyposmie finden sich Synkinesie in etwa 80% und einseitige Nierenagenesie in 30% der Fälle. Deletionen von *KAL1* können im Rahmen eines „contiguous gene syndrome“ mit Kleinwuchs, geistiger Behinderung, Ichthyosis und Chondrodysplasia punctata auftreten.

Bei *FGFR1*-Mutationen sind zusätzlich zum IHH und einer ggf. vorhandenen Anosmie u. a. eine Synkinesie in etwa 20% der Fälle, Lippen- und Gaumenspalte, Brachy- und Syndaktylie, Zahnagenesie, Corpus-callosum-Agenesie, Choanalatresie und Hörstörungen beschrieben worden. Mutationen dieses Gens können auch mit Pfeiffer-Syndrom, Trigonozoe-

phalie sowie osteoglyphonischer Dysplasie assoziiert sein.

*PROK2*- und *PROKR2*-Mutationen können u. a. teilweise mit Anosmie, Gaumenspalte, Synkinesie, Krampfanfällen und Hörstörungen assoziiert sein.

Bei *CHD7*-Mutationen können Gaumenspalte, Zahnagenesie, Ohrdysplasie, Hörstörungen, Kolobome und Kleinwuchs als überlappende Symptomatik zum CHARGE-Syndrom („coloboma, heart defects, choanal atresia, mental retardation, genital anomalies and ear anomalies“) auftreten.

Bei *FGF8*-Mutationen können Lippen- oder Gaumenspalte, Hörstörungen, Hypertelorismus und Kamptodaktylie vorkommen.

Bei *GNRHR*-Mutationen besteht erwartungsgemäß ein IHH ohne Anosmie. Mutationen dieses Gens wurden auch beim „fertile eunuch syndrome“ beschrieben.

Mutationen von Leptin bzw. dessen Rezeptor sind bis jetzt nur bei wenigen Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus, ausgeprägter Adipositas und Hyperinsulinismus beschrieben worden.

Es mehren sich Hinweise dafür, dass gewissen Fällen von IHH eine oligogenische Vererbung zugrunde liegt [27]. So wurden bei Patienten doppelte Heterozygotien für *FGFR1*- und *GNRHR*- sowie für *FGFR1*- und *NELF*-Mutationen festgestellt.

Aufgrund der hohen Lokusheterogenität beim IHH wird zukünftig die genetische Diagnostik mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) zielführend sein.

## Diagnostik

Die endokrine Diagnostik bei Verdacht auf IHH oder Kallmann-Syndrom umfasst primär die Bestimmung der Serumkonzentrationen von LH, FSH, Testosteron und Estradiol. Typisch für das Kallmann-Syndrom und den IHH sind deutlich subnormale basale Serumspiegel des LH, FSH, Testosterons und Testosteronmetabolits Estradiol (hypogonadotroper Hypogonadismus). Die Messung von Prolaktin, TSH, Schilddrüsenhormonen, ACTH, Kortisol, Wachstumshormon und IGF-1 dient zur Beurteilung der Intaktheit

der übrigen Hypothalamus-Hypophysen-Hormonachsen.

Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten mit IHH und Kallmann-Syndrom können im Serum bei deutlich verminderten LH-Werten auch niedrignormale bis normwertige FSH-Konzentrationen gemessen werden [26, 30]. Diese Patienten können trotz eines ausgeprägten Testosteronmangels fertil sein („fertile eunuch syndrome“).

In unklaren Fällen kann zusätzlich ein GnRH-Test vor und nach pulsativer GnRH-Stimulation zur Überprüfung der Hypophysenfunktion erforderlich werden. Im GnRH-Test lassen sich die Gonadotropine LH und FSH zunächst gar nicht oder nur schwach stimulieren. Dies darf nicht zum falschen Schluss auf eine hypophysäre Störung führen, sondern kann auf einem nicht vorhandenen Ansprechen der Gonadotropinsekretion bei langdauerndem Fehlen jeglicher endogener GnRH-Stimulation der Hypophyse beruhen. Offenbar benötigen die gonadotropen Zellen der Hypophyse einige Zeit der Reifung („Training“), ehe sie auf einen GnRH-Stimulus normal reagieren können.

Zur weiteren Differenzierung wird in diesem Fall der pulsatile GnRH-Pumpentest durchgeführt. Hierbei wird die Hypophyse über 7 Tage mit 5 µg GnRH subkutan alle 90–120 min pulsatil über eine exogen getragene Minipumpe stimuliert. Normalisiert sich hiernach der erneut durchzuführende GnRH-Test, deutet dies auf eine hypothalamische Störung als Ursache des Hypogonadismus; bleibt eine Gonadotropinsekretion aus, liegt eine hypophysäre Störung oder eine Resistenz des GnRH-Rezeptors als Ursache des Hypogonadismus vor.

Zur klinisch wichtigen Differenzialdiagnose IHH vs. konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) wird nach 36 h GnRH-Pumpen-Stimulation ein zusätzlicher GnRH-Test durchgeführt. Im Fall einer KEV ist der LH-Anstieg ausgeprägter als beim IHH, wobei als diagnostisches Kriterium für eine KEV ein Anstieg des LH im GnRH-Test nach 36-stündiger GnRH-Pumpen-Stimulation von über 3 IU/l gilt [1]. Bei Patienten mit einem Tanner-Stadium I–II der Genitalentwicklung eignet sich auch die Bestimmung von

Inhibin B, weit besser als die Bestimmung von AMH, zur Differenzierung eines IHH von einer KEV (Inhibin B bei IHH deutlich vermindert, [10]).

Zum Nachweis der Anosmie beim Kallmann-Syndrom reicht in der Praxis meist eine orientierende Untersuchung aus, etwa indem man den Patienten bei geschlossenen Augen einige Gerüche (z. B. parfümierte Seife, Kaffee) identifizieren lässt. Die Wahrnehmungsfähigkeit für Schleimhautreizstoffe, z. B. Ammoniak, und für die 4 Geschmacksqualitäten ist beim Kallmann-Syndrom nicht gestört. In Zweifelsfällen kann eine detailliertere Testung des Riechvermögens mit Hilfe standardisierter Sets von Geruchsstoffen erfolgen. Bei einem individuellen Score oberhalb der 5. Perzentile wird hierbei von einem normalen Riechvermögen gesprochen.

Bei der Untersuchung des Ejakulats findet sich ein geringes Volumen mit einer Azoospermie oder nur vereinzelt Spermien. Es sollte bei der entsprechenden Diagnostik beachtet werden, dass der unbehandelte Patient manchmal aufgrund des Testosteronmangels nicht zur Gewinnung des Ejakulats in der Lage ist. In diesem Fall kann die Untersuchung erst nach einer hormonellen Therapie begonnen werden.

An bildgebender Diagnostik sollte neben der Sonographie der Hoden und ggf. der Prostata und Samenblasen auch eine Sonographie der Nieren zur Beurteilung einer möglichen Nierenagenesie durchgeführt werden. Weiterhin ist zum Ausschluss intrakranieller Raumforderungen als Ursache für einen sekundären Hypogonadismus eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypothalamus-Hypophysen-Region erforderlich, da Raumforderungen eine ähnliche Symptomatik wie ein IHH oder Kallmann-Syndrom verursachen können. Hierbei werden ggf. auch strukturelle Veränderungen wie eine Agnesie des Corpus callosum oder eine Hypoplasie/Aplasie der Bulbi und Tractus olfactorii sichtbar. Aufgrund der oft ausgeprägten Osteoporose sollte außerdem eine bildgebende Bestimmung der Knochenichte erfolgen.

Die genetische Diagnostik orientiert sich zunächst an der Familienanamnese und evtl. vorhandenen Begleitsymp-

tomen. Bei der Familienanamnese sollte nach Angehörigen mit unerfülltem Kinderwunsch, verzögerter Pubertätsentwicklung und Geruchsinstörungen gefragt werden.

## Therapie

Wird die Diagnose IHH oder Kallmann-Syndrom nicht erstmals im Rahmen der Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches gestellt, erfolgt in neu diagnostizierten Fällen aufgrund der einfacheren Durchführung zunächst meist eine Therapie mit Testosteronpräparaten. Hierdurch wird eine rasche Virilisierung erreicht. Parallel zur körperlichen Veränderung erfolgt eine für den Patienten meist positiv erlebte psychische Umstellung i. S. eines gesteigerten Energie- und Leistungsniveaus und zunehmender sexueller Interessen.

Bei bestehendem Kinderwunsch sollte gleich eine GnRH- oder Gonadotropintherapie wie folgend beschrieben eingeleitet werden. Bei jungen Patienten, die ggf. erst im späteren Verlauf ihres Lebens einen Kinderwunsch entwickeln, kann ebenfalls initial eine Stimulation der Gonadenfunktion mit Hilfe von GnRH oder Gonadotropinen bis zur Bildung reifer Keimzellen erfolgen [19]. Die einmal initiierte Spermatogenese kann später durch eine erneute GnRH- bzw. Gonadotropintherapie bei dann aktuellem Kinderwunsch schneller restimuliert werden. Die Zeit bis zur Erlangung der Fertilität ist im Mittel beim 2. Therapiezyklus mehrere Monate kürzer [5], und das grundsätzliche Wissen um die Fortpflanzungsfähigkeit ist für die Lebensplanung der betroffenen Patienten von nicht zu unterschätzendem Wert.

Für die Behandlung bei aktuell bestehendem Kinderwunsch und bei der erstmaligen hormonellen Stimulation der Hodenfunktion kommen zwei verschiedene Therapieverfahren in Frage: Den physiologischen Verhältnissen am nächsten kommt die pulsatile GnRH-Gabe über eine mit einem Gürtel am Körper getragene Minipumpe. Diese führt dem Patienten in definierten Intervallen (alle 120 min) einen kleinen Bolus GnRH (meist 5–20 µg/Puls) zu. Die Applikation erfolgt mit Hilfe einer regelmäßige

zu wechselnden subkutanen Nadel. Die GnRH-Pulse stimulieren die hypophysäre Synthese und Sekretion von LH und FSH. Hierdurch wird die Testosteronproduktion und Spermatogenese stimuliert. Die pulsatile GnRH-Therapie wirkt nicht oder meist unzureichend bei Mutationen des GnRH-Rezeptors [6].

Heute deutlich häufiger erfolgt die Therapie mit der zweiten Methode, der direkten Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG; entspricht LH-Aktivität) in Kombination mit rekombinantem FSH [1, 4, 19, 29]. Humanes Menopausen-Gonadotropin (hMG), das früher vor der Verfügbarkeit von rekombinantem FSH gegeben wurde, ist derzeit in Deutschland für diese Indikation nicht mehr zugelassen. hCG und FSH müssen beim Mann 2- bzw. 3-mal pro Woche i.m. bzw. s.c. injiziert werden. Initial kann zunächst für ca. 3 Monate die Therapie allein mit hCG begonnen werden, da bei einigen Patienten unter dieser deutlich preisgünstigeren Therapie eine ausreichende Spermatogenese erreicht werden kann. Rekombinantes hCG oder LH sind für die Behandlung des männlichen hypogonadotropen Hypogonadismus noch nicht zugelassen.

Die GnRH- oder Gonadotropintherapie wird bis zum Erscheinen von Spermien im Ejakulat bzw. bis zum Eintritt einer Schwangerschaft bei der Partnerin durchgeführt. Um eine eventuelle erneute aufwendige Stimulationstherapie bei erst später bestehendem oder erneutem Kinderwunsch zu vermeiden, sollten Patienten grundsätzlich auch über die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien aufgeklärt werden.

Die Fertilitätsprognose bei IHH und Kallmann-Syndrom ist günstig, bei über 80% der Patienten kann die Spermienbildung erfolgreich induziert werden [4, 5, 19, 29]. Allerdings kann hierzu in manchen Fällen eine GnRH- bzw. Gonadotropintherapie von zwei und mehr Jahren Dauer erforderlich sein. Ein Hodenhochstand oder ein geringes Hodenvolumen schließen eine Behandlung nicht aus; bei fast allen Patienten ist eine deutliche Vergrößerung des Hodenvolumens zu erreichen und diese Größenzunahme ist eine wichtige klinische Variable der Therapieüberwachung [5, 19, 29].

## Zusammenfassung · Abstract

medgen 2011 · 23:254–258  
DOI 10.1007/s11825-011-0278-8  
© Springer-Verlag 2011

H.M. Behre · F. Tüttelmann · S. Ledig · P. Wieacker

### Hypogonadotroper Hypogonadismus aufgrund eines IHH oder Kallmann-Syndroms beim Mann

#### Zusammenfassung

Beim männlichen Geschlecht wird die Prävalenz des isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus (IHH)/Kallmann-Syndroms auf etwa 1:10.000 geschätzt. Leitsymptom für den IHH ist die ausbleibende Pubertätsentwicklung in Kombination mit erniedrigten Gonadotropinen und einer verminderten Testosteronkonzentration. Wenn zusätzlich eine Anosmie/Hyposmie (in etwa 60% der Fälle) vorliegt, spricht man von einem Kallmann-Syndrom. IHH/Kallmann-Syndrom sind klinisch und genetisch sehr heterogene Krankheitsbilder. Die genetische Diagnostik und therapeutischen Möglichkeiten werden diskutiert.

#### Schlüsselwörter

Hypogonadotroper Hypogonadismus · Kallmann-Syndrom · Gonadotropine · Leydig-Zellen · Riechstörungen

### Hypogonadotropic hypogonadism due to IHH or Kallmann syndrome in males

#### Abstract

The prevalence of isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH)/Kallmann syndrome in males is about 1:10,000. IHH is characterized by absent sexual development and low levels of gonadotropins and testosterone. Kallmann syndrome is characterized by the association of HH and total or partial loss of olfaction (in 60%). IHH/Kallmann syndrome are very heterogeneous disorders. Clinical and genetic diagnosis as well as therapy will be discussed.

#### Keywords

Hypogonadotropic hypogonadism · Kallmann syndrome · Gonadotropins · Leydig cells · Olfaction disorders

Bezüglich der Stimulation der Spermatogenese und letztendlich der Fertilität sind die Gonadotropin- und die GnRH-Therapie vergleichbar effektiv. Die klinische Erfahrung zeigt, dass unter der GnRH- oder Gonadotropintherapie z. T. schon mit sehr niedrigen Spermienzahlen im Ejakulat Schwangerschaften induziert werden können, Gesamtzahlen, die weit unter den Normwerten für Männer liegen, die in den letzten Monaten spontan eine Schwangerschaft gezeugt haben [9]. Voraussetzung für die hohe Erfolgsrate der Therapie ist allerdings, dass die weiblichen reproduktiven Funktionen optimiert werden, wozu der Partnerin des Patienten geraten werden muss.

Bei einigen Patienten mit IHH oder Kallmann-Syndrom können jedoch neben der GnRH-Defizienz auch noch zusätzliche Störungen der Fertilität z. B. direkt im Bereich der Hoden vorliegen, sodass die Spermatogenese trotz optimaler LH- und FSH-Aktivität nur unzureichend stimuliert werden kann [28]. In diesen Fällen können ggf. auch Verfahren der assistierten Reproduktion zur Erfüllung des Kinderwunsches mit Erfolg angewandt werden.

Nach Eintritt der Schwangerschaft bei der Partnerin wird wieder auf eine reine Testosterontherapie umgestellt, da diese kostengünstiger und deutlich praktikabler ist. Die Testosterontherapie ist bei den meisten betroffenen Patienten mit IHH und Kallmann-Syndrom lebenslang notwendig. Bei ca. 10% der Patienten mit IHH oder Kallmann-Syndrom wurde nach Absetzen der Testosteronsubstitution jedoch eine spontane Remission des hypogonadotropen Hypogonadismus beobachtet, sodass Auslassversuche von Zeit zu Zeit durchaus gerechtfertigt sind [14, 23].

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. H.M. Behre**  
Zentrum für Reproduktionsmedizin  
und Andrologie  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)  
hermann.behre@medizin.uni-halle.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Behre HM, Nieschlag E, Partsch CJ et al (2009) Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg) *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer, Berlin, S 175–198
- Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY et al (2001) Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1580–1588
- Bianco S, Kaiser UB (2009) The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 5:569–576
- Bouloux P, Warne DW, Loumaye E; FSH Study Group in Men's Infertility (2002) Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 77:270–273
- Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E (1998) Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 139:298–303
- Caron P, Chauvin S, Christin-Maitre S et al (1999) Resistance of hypogonadic patients with mutated GnRH receptor genes to pulsatile GnRH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 84:990–996
- Caronia LM, Martin C, Welt CK et al (2011) A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 364:215–225
- Chan YM, Guillebon A de, Lang-Muritano M et al (2009) GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *PNAS* 106:11703–11709
- Cooper TG, Noonan E, Eckardstein S von et al (2010) World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 16:231–245
- Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C et al (2010) Baseline inhibin B and anti-Müllerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5225–5232
- Dode C, Texeira L, Levilliers J et al (2006) Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2(19):e175. Epub
- Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L et al (2010) The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4235–4243
- Falardeau J, Chung WC, Beenken A et al (2008) Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 118:2822–2831
- Han TS, Bouloux PM (2010) What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:731–737
- Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, Hudgins L (2010) Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet A* 152A:2796–2801
- Kim HG, Kurth I, Lan F et al (2008) Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 83:511–519
- Kim HG, Ahn JW, Ullmann R et al (2010) WDR11, a WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 87:465–479
- Lanfranco F, Gromoll J, Eckardstein S von 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
- Liu PY, Baker HW, Jayadev V et al (2009) Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:801–808
- Miura K, Acierno JS, Seminara SB (2004) Characterization of the human nasal embryonic factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *J Hum Genet* 49:265–268
- Montague CT, Farooqi S, Whitehead FP et al (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903–908
- Pallais JC, Au M, Pitteloud N et al (2011) Kallmann Syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (Hrsg) *GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle/WA, updated 04 Jan 2011
- Raivio T, Falardeau J, Dwyer A et al (2007) Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 357:863–873
- Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW (1989) Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res* 6:311–326
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr (1998) Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 19(5):521–539
- Spratt DI, Carr DB, Merriam GR et al (1987) The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 64:283–291
- Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA et al (2010) Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *PNAS* 107:15140–15144
- Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M et al (2010) Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3019–3027
- Warne DW, Decosterd G, Okada H et al (2009) A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 92:594–604
- Young J, Bouligand J, Francou B et al (2010) TAC3 and TACR3 defects cause hypothalamic congenital hypogonadotropic hypogonadism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2287–2295