

Hypogonadisme hypogonadotrope congénital

Auteurs : C. Roze^a, P. Touraine^{b,e}, J. Leger^{c,e}, N. de Roux^{a,*,d,e}

^a Groupe avenir « génétique et physiologie de l'initiation de la puberté » Inserm U690, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^b Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^c Service d'endocrinologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

^d Laboratoire de biochimie-hormonologie, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

^e Centre de référence maladies endocriniennes rares de la croissance, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

***Correspondance : nicolas.deroux@inserm.fr**

Editeur scientifique : Professeur Chanson

Date de création : Février 2009

[Résumé](#)

[Définition](#)

[Épidémiologie](#)

[Description clinique](#)

[Diagnostic](#)

[Diagnostic moléculaire](#)

[Diagnostics différentiels](#)

[Description des différents syndromes associés à un hypogonadisme hypothalamohypophysaire congénital](#)

[Prise en charge](#)

[Diagnostic anténatal](#)

[Conseil génétique](#)

[Pronostic](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

Résumé

L'hypogonadisme hypothalamohypophysaire congénital est un déficit gonadotrope défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. C'est une maladie rare dont la prévalence est mal connue (aux environs de 1/5000) qui est due soit à une anomalie de la migration des neurones à GnRH, soit à une anomalie du développement antéhypophysaire, soit à des anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamohypophysaire. Le déficit gonadotrope doit être évoqué devant un micropénis souvent associé à une cryptorchidie à la naissance chez le garçon, devant un retard pubertaire ou une absence complète de puberté à l'adolescence et devant une infertilité chez l'adulte. Le déficit fait parfois partie d'un tableau clinique syndromique plus ou moins complexe comprenant des anomalies du développement. De nombreuses anomalies génétiques sont maintenant décrites et doivent être recherchées pour aider au conseil génétique. Le traitement comprend une induction pubertaire à l'adolescence, et un traitement substitutif de l'hypogonadisme chez l'adulte. Un traitement spécifique de l'infertilité sera instauré selon la demande des patients tout en précisant le risque de transmission du déficit gonadotrope dans les formes dominantes.

Mots clés : Hypogonadisme hypogonadotrope ; GNRHR ; GPR54 ; KAL1 ; FGFR1 ; ProKR2 ; Prok2

Abbréviations : LH : luteinizing hormone ; FSH : follicle-stimulating hormone ; GH : growth hormone ; ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; TSH : thyreostimulating hormone.

Définition

L'hypogonadisme hypothalamohypophysaire, ou hypogonadisme hypogonadotrope est défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. Le déficit est dit isolé lorsqu'il est restreint à l'axe gonadotrope. Il s'agit d'un déficit combiné lorsque le déficit est observé dans au moins un des autres axes endocriniens, somatotrope, thyroïdienne ou corticotrope. Un déficit isolé ou combiné est dit syndromique lorsqu'il est associé à des signes cliniques qui ne sont pas endocriniens.

Épidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare dont la fréquence est connue essentiellement pour le syndrome de Kallmann. L'hypogonadisme hypogonadotrope est retrouvé dans 30 % des micropénis observés à la naissance [1] et 12 % des explorations pour retard pubertaire chez les deux sexes [2].

Description clinique

Le tableau clinique du déficit gonadotrope congénital est variable suivant le sexe et l'importance de ce déficit. Il sera évoqué devant des signes d'hypogonadisme chez le garçon à la naissance, devant un retard pubertaire à l'adolescence et une infertilité chez l'adulte. Dans tous les cas, il faudra rechercher des signes cliniques associés fortement évocateurs d'une anomalie du développement et du caractère congénital du déficit gonadotrope.

À la naissance

L'axe gonadotrope est activé à partir de la 16^e semaine de grossesse. La sécrétion de testostérone chez le garçon participe à la croissance du pénis et à la descente des testicules. L'hypogonadisme congénital sera évoqué dès la naissance chez le garçon devant un micropénis (< 2,5 cm chez un nouveau-né à terme, ou < -2,5 S.D.S. pour l'âge gestationnel selon les courbes de Feldman et Smith [3]) associé ou non à une cryptorchidie uni- ou bilatérale [4,5]. En revanche, il passe inaperçu chez un nouveau-né de sexe féminin. Il faudra rechercher des signes cliniques associés dont des anomalies de la ligne médiane telle qu'une fente labiopalatine. Il sera systématiquement recherché devant un déficit somatotrope, thyroïdienne ou corticotrope.

À l'adolescence

La puberté résulte d'une maturation neuroendocrinienne de l'axe gonadotrope dont les mécanismes initiateurs restent méconnus. Un déficit gonadotrope chez la fille ou passé inaperçu à la naissance chez le garçon sera donc évoqué par une absence de développement ou un développement incomplet des caractères sexuels secondaires. La détermination du stade de Tanner sera systématique afin d'établir un élément de référence au cours du temps [6].

À l'âge adulte

Le déficit gonadotrope est évoqué chez la femme devant une absence de développement mammaire et une aménorrhée primaire, très rarement devant une spanioménorrhée. Chez l'homme, il faudra l'évoquer devant une azoospermie ou oligospermie chez les patients ayant un antécédent de retard pubertaire avec absence de développement pubertaire ou développement pubertaire incomplet avec hypoplasie de la verge et développement insuffisant du volume testiculaire. Le déficit statural n'est pas constant. De nouveau, la présence des signes cliniques associés, difficilement identifiables chez le jeune enfant tels que l'anosmie (à rechercher par olfactométrie), une agénésie dentaire, des signes neurologiques dont les syncinésies d'imitation orientent vers une forme congénitale. Certaines formes syndromiques peuvent être associées à une obésité.

Diagnostic

Le diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrope comprend le diagnostic de l'hypogonadisme et la preuve que celui-ci est dû à un déficit gonadotrope. Cette exploration biologique dépend de l'âge du patient. Elle n'est pas informative durant l'enfance après six mois. Il est généralement admis que l'exploration dynamique de l'axe gonadotrope est interprétable à partir d'un âge osseux supérieur à 13 ans. Il est toujours associé à une IRM de la région des bulbes olfactifs à la recherche d'une hypoplasie des bulbes et/ou des sillons olfactifs ainsi que de la région hypothalamohypophysaire pour préciser les malformations associées et éliminer une cause acquise.

Diagnostic biologique : exploration de l'axe gonadotrope

En période néonatale

L'hypogonadisme hypogonadotrope isolé passe inaperçu chez la fille à la naissance. Chez le garçon, entre j15 et six mois, il y a une augmentation physiologique de la LH, de la FSH et de la testostérone plasmatique, avec un pic à quatre à dix semaines [5]. Chez la fille, l'augmentation de la LH et la FSH est plus modérée mais visible jusqu'à l'âge de deux à trois ans. La mesure des concentrations sériques des estrogènes n'est généralement pas informative [5].

En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, cette augmentation postnatale des gonadotrophines est absente [5,7]. L'absence de réponse au test au LHRH pendant les six premiers mois de vie est un bon argument pour le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope [5]. De même, chez le garçon, il existe normalement un pic de sécrétion d'inhibine B à l'âge de trois mois : celui-ci reste faible en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Il est important de rechercher d'autres déficits antéhypophysaires potentiellement associés, comme un déficit en GH, en TSH, en ACTH ou un déficit primitivement surrénalien, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

À l'adolescence et l'âge adulte

En dehors des premiers mois de vie et après la puberté, le test au LHRH est peu informatif pour affirmer un hypogonadisme hypogonadotrope chez l'enfant. À l'adolescence et à l'âge adulte, les taux de stéroïdes sexuels (œstrogènes chez la fille, testostérone chez le garçon) sont faibles, associés à des taux faibles ou paradoxalement normaux de FSH et LH. Il n'y a pas d'augmentation ou une augmentation insuffisante de LH et FSH après un test à la LHRH [8,9]. L'inhibine B est diminuée pour le stade pubertaire [10].

Imagerie

L'IRM cérébrale avec l'analyse de la région hypothalamohypophysaire et des bulbes et sillons olfactifs permet d'analyser précisément la morphologie de l'axe hypothalamohypophysaire, de visualiser les bulbes olfactifs et ainsi d'étoffer le bilan étiologique [11]. Une agénésie ou une hypoplasie des bulbes olfactifs oriente vers un syndrome de Kallmann et donc une insuffisance gonadotrope isolée. Une hypoplasie de l'antéhypophyse, voire une posthypophyse ectopique vers une anomalie du développement de l'hypophyse dans un contexte d'insuffisance antéhypophysaire globale. L'IRM cérébrale peut également mettre en évidence d'autres malformations associées, comme une dysplasie septo-optique, orientant vers une anomalie du développement [11]. L'IRM cérébrale hypothalamohypophysaire peut être également normale.

Diagnostic moléculaire

Le bilan de génétique moléculaire est à orienter selon les signes cliniques associés à l'hypogonadisme hypogonadotrope et selon l'histoire familiale d'où l'importance de réaliser un arbre généalogique à la recherche de retard pubertaire, d'infertilité ou de signes cliniques associés comme une anosmie qui peut être isolée ou d'antécédents de cryptorchidie opérée.

Diagnostiques différentiels

En période néonatale

Il n'y a pas de diagnostic différentiel d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital en période néonatale en dehors de celui d'un micropénis isolé et idiopathique non rapporté à une insuffisance gonadotrope et/ou somatotrope.

À l'adolescence et à l'âge adulte

À l'adolescence et à l'âge adulte, les diagnostics différentiels sont un hypogonadisme hypogonadotrope transitoire (retard pubertaire simple, anorexie mentale, maladies chroniques, hypothyroïdie, hypercorticisme), ou acquis (tumeurs hypothalamohypophysaires, adénome à prolactine, antécédents d'irradiation, de chirurgie ou de traumatisme hypophysaire) [12]. Il n'existe pas actuellement de marqueurs prédictifs en faveur du retard pubertaire simple par rapport au déficit gonadotrope. Néanmoins, en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, la croissance staturale reste souvent régulière, sans pic pubertaire, alors qu'il y a souvent un ralentissement statural prépubertaire en cas de retard pubertaire simple qui se voit plus volontiers chez le garçon [4,8]. L'insuffisance gonadotrope peut être partielle expliquant alors un début de puberté spontanée mais avec une progression insuffisante. Chez le garçon, la concentration sérique de testostérone peut être mesurable mais n'augmente pas de manière satisfaisante au cours du temps et reste souvent inférieure à 2 ng/ml.

Description des différents syndromes associés à un hypogonadisme hypothalamohypophysaire congénital

Les avancées récentes en génétique humaine combinées à l'exploration anatomopathologique et à la recherche expérimentale ont permis de mieux comprendre l'origine et les causes du déficit gonadotrope congénital. À partir de ces travaux initiés au début des années 1990, trois grands mécanismes responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope ont été décrits : les anomalies de migration des neurones à GnRH, les anomalies de développement de l'antéhypophyse et les anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamohypophysaire (Fig. 1 et Tableau 1). Néanmoins, le mécanisme du déficit gonadotrope reste inexplicé dans de nombreuses formes syndromiques qui résultent probablement d'anomalies fonctionnelles de la régulation hypothalamique ou du développement des neurones. Des études sont actuellement en cours afin de déterminer l'impact de la génétique moléculaire dans la prise en charge thérapeutique du déficit gonadotrope d'autant que des résultats très récents suggèrent un modèle de transmission oligogénique plus complexe que prévu.

Anomalies de la migration des neurones à GnRH : syndrome de Kallmann

Le syndrome de Kallmann est un hypogonadisme hypogonadotrope isolé, associé à une anosmie ou une hyposmie. Sa prévalence est de 1/10 000 (1/8000 hommes et cinq fois moins de femmes). Il est dû à un défaut de développement des bulbes olfactifs entraînant un défaut de migration des neurones à GnRH à travers la lame criblée de l'éthmoïde [13]. À l'IRM, une aplasie ou une hypoplasie des bulbes olfactifs révèle le défaut de développement des bulbes olfactifs. Trois modes de transmission sont décrits, lié au chromosome X, autosomique dominant et autosomique récessif.

KAL1

Le premier gène à avoir été identifié est *KAL1*, localisé sur le chromosome X en Xp22.3 [14]. La transmission est récessive, *KAL1* étant situé dans la région pseudoautosomale du chromosome X, le phénotype sera observé uniquement chez les garçons et les filles seront conductrices. *KAL1* code pour l'anosmine-1, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire impliquée dans la croissance et la migration neuronale [15]. L'anosmine-1 étant également exprimée au niveau du cervelet, du mésonéphros, du métanéphros, du noyau oculomoteur et du mésenchyme facial, les mutations de *KAL1* peuvent être également responsables de syncinésies (mouvements en miroir), d'agénésies rénales, d'anomalies visuelles et d'anomalies de la ligne médiane [16]. L'expressivité est variable au sein d'une même famille,

elle est exceptionnellement limitée à l'anosmie [4,17]. Il n'a jamais été décrit à notre connaissance de mutation de *KAL1* chez un patient n'ayant pas d'anosmie. Le diagnostic moléculaire est réalisé simplement par une recherche de mutations à partir de l'ADN extrait des lymphocytes circulants.

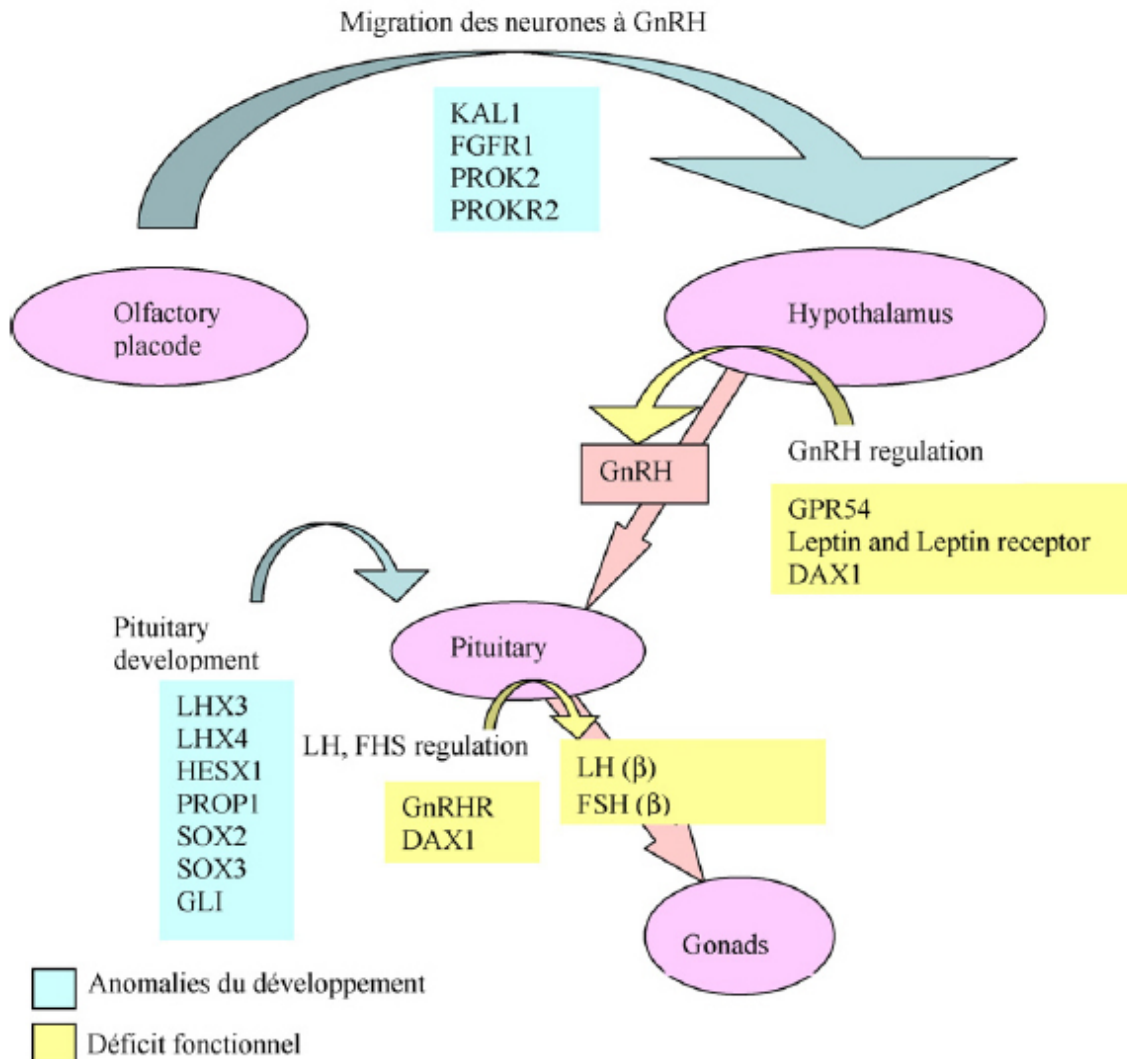


Fig. 1. Principales fonctions physiologiques des gènes mutés dans l'hypogonadisme hypogonadotrope.

FGFR1

Des mutations inactivatrices du gène *Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1)* ont été décrites dans la forme autosomique dominante du syndrome de Kallmann [18]. Ce gène qui n'était pas candidat l'est devenu par une approche de syndrome de gènes contigus. Dix pour cent des syndromes de Kallmann sont dus à des mutations de *FGFR1* [18–20,21,22]. L'expressivité peut être variable au sein de la même famille ce qui explique le caractère dominant de ce déficit gonadotrope. Pour des raisons inexpliquées, certaines mutations sont transmises sur un mode récessif. La particularité clinique des mutations de *FGFR1* est la fréquence élevée d'anomalies de la ligne médiane et du développement de la face [18–20,21,22]. Cette association est expliquée par le rôle important des *Fibroblast growth factors* et du *FGFR1* dans le développement embryonnaire de la face. Il est important de rechercher une anosmie isolée chez les sujets apparentés au propositus ou un retard pubertaire passé inaperçu. Il a été décrit quelques cas de néomutations mais cela n'explique pas les très nombreux cas sporadiques de syndrome de Kallmann [22]. Le diagnostic moléculaire comprend la recherche de mutation dans les

Tableau 1
Gènes, modes de transmission et principaux signes cliniques du déficit gonadotrope.

Syndrome de Kallmann	<i>KAL1</i>	XR	HH, anosmie, \pm syncynésies, \pm agénésie rénale, \pm anomalies ligne médiane, \pm anomalies visuelles
	<i>FGFR1</i>	AD ou AR expressivité variable	HH, anosmie, \pm fente labiopalatine, \pm agénésie dentaire
	<i>ProK2</i>	AD	HH, anosmie
	<i>ProKR2</i>	AD ou AR	HH, anosmie
	<i>NELF</i>	AD	HH, anosmie
Anomalies développement antéhypophysaire	<i>PRO1</i>	AR	HH, DAM
	<i>LHX3</i>	AR	HH, DAM, limitation rotation cervicale
	<i>LHX4</i>	AD	HH, DAM, posthypophyse ectopique, malformation de Chiari.
	<i>HESX1</i>	AR	HH, DAM, aplasie antéhypophysaire, dysplasie septo-optique, colobome irien
	<i>SOX2</i>	AD	HH, DAM, hypoplasie antéhypophysaire, agénésie corps calleux, hamartome hypothalamique, atrésie esophagienne
	<i>SOX3</i>	XR	HH, DAM, antéhypophyse hypoplasique, posthypophyse ectopique, infundibulum hypoplasique ou aplasique et \pm anomalies du corps calleux, \pm RM
	<i>GLI2</i>	AD	HH, DAM, \pm anomalies de la ligne médiane, \pm holoprocéphalie, \pm RM, polydactylie postaxiale
Anomalies de la régulation de l'axe gonadotrope	<i>GnRHR</i>	AR	HH isolé
	<i>GPR54</i>	AR	HH isolé
	<i>βFSH</i>	AR	HH isolé
	<i>βLH</i>	AR	HH isolé
HH associé à d'autres endocrinopathies	<i>DAX1</i>	XR	HH, hypoplasie surrénalienne, anomalies spermatogénèse
	<i>PC1</i>	AR	HH, obésité sévère, insuffisance surrénalienne
	<i>Leptine</i>	AR	HH, obésité sévère
	<i>Récepteur Leptine</i>	AR	HH, obésité sévère,
Syndrome de Prader-Willi	Région 15q11-q13		HH, RM, trouble du comportement, hypotonie, petite taille, obésité
Syndrome de Bardet-Biedl			HH, RM, polydactylie, rétinite pigmentaire, obésité
Syndrome CHARGE	<i>CHD7</i>	AD	HH, RM, colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance,

XR : récessif lié à l'X ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; HH : hypogonadisme hypogonadotrope ; DAM : déficits antéhypophysaires multiples ; RM : retard mental.

exons à partir de l'ADN extrait des lymphocytes circulants. Devant une forme familiale sans mutation retrouvée, une analyse de liaison génétique avec des marqueurs anonymes sur le chromosome 8 est indispensable. En cas de doute, il faudra rechercher une délétion hétérozygote d'un des exons.

Prokineticin-2 (ProK2) et prokineticin récepteur 2 (ProKR2)

Récemment, deux nouveaux gènes ont été identifiés dans le syndrome de Kallmann avec transmission dominante : le gène codant pour le récepteur de la ProKR2 [23], récepteur couplé à une protéine G, et celui codant pour l'un de ses ligands, la ProK2 [23,24]. Ces deux gènes sont devenus candidats par analogie avec l'agénésie du bulbe olfactif observée lorsque ces gènes sont invalidés chez la souris [25]. Les mutations de ProK2 sont retrouvées à l'état hétérozygote, celles de ProKR2 à l'état homozygote ou hétérozygote [23]. Des résultats préliminaires indiquent que la fréquence des mutations de ces gènes est faible dans le syndrome de Kallmann. L'expressivité phénotypique de ces mutations est très variable. Des troubles du sommeil mal caractérisés et une obésité ont été rapportés chez un patient ayant une mutation de ProK2 [23]. Il s'agit d'un cas unique dont le lien avec la mutation de ProK2 reste à démontrer. Cette observation clinique est intéressante, puisque l'invalidation de la prokinéticine 2 perturbe le rythme circadien de la souris [26]. Le diagnostic moléculaire comprend la recherche de mutation dans les exons des deux gènes. Si la recherche est négative, une analyse de liaison génétique sera discutée.

NELF

Une mutation hétérozygote (transmission autosomique dominante) du gène *nasal embryonic LHRH factor (NELF)*, en 9q34.3, a également été observée chez un patient [27]. *NELF* code pour une protéine de guidage pour la migration du neurone olfactif et les neurones à GnRH [27]. Le lien causal entre cette mutation et le phénotype n'est pas démontré, il pourrait s'agir d'un polymorphisme.

La comparaison des phénotypes des patients ayant des mutations connues de ces quatre gènes indique que le déficit gonadotrope est plus sévère chez les patients masculins ayant une mutation de *KAL1* par rapport à ceux ayant une mutation du *FGFR1* [28] ou une mutation de ProK2 et ProKR2 (Tavernier, Bonfils et de Roux, article en préparation).

Anomalies du développement antéhypophysaire : hypogonadisme hypogonadotrope associé à d'autres déficits antéhypophysaires

Le déficit gonadotrope peut être associé à d'autres déficits antéhypophysaires (Tableau 2) avec ou sans anomalies morphologiques de l'axe hypothalamohypophysaire (une posthypophyse ectopique est alors l'anomalie la plus fréquente, mais le plus souvent sans anomalie moléculaire encore connue) [29]. Dans ce cas, plusieurs facteurs de transcription impliqués dans le développement de l'hypophyse ont été identifiés : *LIM homeo-domain gene 3 (LHX3)*, *LIM homeodomain gene 4 (LHX4)*, *homeobox gene expressed in ES cell (HESX1)*, *prophet of Pit1 (PROP1)*, *SRY-related HMG-box gene 2 (SOX2)*, *SOX3*, *Gli2...* [30,31–33]. La démarche du diagnostic moléculaire identique pour tous ces gènes comprend une recherche de mutations dans les exons à partir de l'ADN extrait des lymphocytes circulants.

PROP1

Les mutations du gène *PROP1* (5q35) (transmission autosomique récessive) semblent être les plus fréquentes et associent au déficit gonadotrope, un déficit en GH, TSH, prolactine et en ACTH (le déficit en ACTH peut apparaître secondairement) [30,32]. L'âge de début du déficit gonadotrope peut être variable au sein d'une même famille [34].

LHX3

Des mutations homozygotes du gène *LHX3* (transmission autosomique récessive), situé en 9q34, ont été décrites dans certains cas de déficit [31] antéhypophysaire combiné (LH, FSH, GH, TSH et prolactine). Une limitation de la rotation cervicale a été observée chez certains patients [31].

LHX4

Une mutation hétérozygote de *LHX4* (transmission autosomique dominante) a été observée dans une famille présentant un panhypopituitarisme (déficit en LH, FSH, GH, TSH et ACTH), une hypoplasie antéhypophysaire, une posthypophyse ectopique, une malformation de Chiari et une hypoplasie de la selle turcique [32,35,36]. L'expressivité phénotypique est variable [37].

HESX1

Des mutations homozygotes du gène *HESX1* (transmission autosomique récessive), situé en 3p21, ont été décrites, associant un déficit combiné (déficit en GH et éventuellement en LH, FSH, TSH, ACTH et prolactine), une aplasie de l'antéhypophyse, voire une dysplasie septo-optique ou un colobome irien (inconstant) [38–40].

SOX2

Des mutations hétérozygotes du gène *SOX2* (transmission autosomique dominante) sont associées à un hypogonadisme hypogonadotrope, éventuellement à d'autres déficits antéhypophysaires (GH, TSH et ACTH), une hypoplasie antéhypophysaire, des anomalies oculaires (anophtalmie, microophtalmie, nystagmus, hypoplasie du nerf optique), et d'autres atteintes variables, comme une agénésie ou une hypoplasie du corps calleux, des anomalies de l'hippocampe, un hamartome hypothalamique, une atrésie de l'œsophage [33,41].

SOX3

Il a été retrouvé chez certains patients des duplications de la région Xq27.1, contenant *SOX3* (transmission récessive liée à l'X). Ces duplications sont responsables chez les sujets masculins d'un phénotype variable avec panhypopituitarisme complet ou incomplet, avec une antéhypophyse hypoplasique, une posthypophyse ectopique, et un infundibulum hypoplasique ou aplasique et éventuellement des anomalies du corps calleux. Un retard mental et des malformations craniofaciales peuvent être associés selon la taille de la duplication. Les mutations avec expansion de polyalanine ne semblent pas être associées avec un retard mental ou des malformations craniofaciales. [42,43].

GLI2

Les mutations hétérozygotes, perte de fonction, ou avec une activité dominant-négatif de *GLI2* (transmission autosomique dominante), sont responsables d'atteintes variables au sein de la même famille avec panhypopituitarisme complet ou incomplet, associées à des anomalies de la ligne médiane à des degrés divers : hypoplasie ou aplasie de l'antéhypophyse, hypoplasie du corps calleux, hypoplasie du nerf optique, hypothélorisme, fente labiopalatine, polydactylie postaxiale, microcéphalie et retard mental et à l'extrême holoprocéphalie [44].

Anomalies de la régulation de l'axe gonadotrope

Contrairement aux situations précédemment décrites, le tableau clinique de ce sous-groupe comprend un déficit gonadotrope isolé sans aucun signe clinique associé. Il s'agit donc d'un déficit gonadotrope idiopathique. Le diagnostic moléculaire comprend une recherche de mutations à partir de l'ADN extrait des lymphocytes circulants.

GnRH et GnRHR

Le gène de la *Gonadotropin-Relasing Hormone (GnRH)* est situé en 8p21-11.2. Pour le moment, il n'a pas été décrit de mutation dans le gène de la GnRH chez l'homme [4,45]. En revanche, de nombreuses mutations du gène du récepteur de la GnRH (*GnRHR*) localisé sur le chromosome 4 ont été rapportées [46]. Les mutations de *GnRHR* sont responsables de 4 % des hypogonadismes hypogonadotropes sans anosmie [47,48]. Il s'agit de mutations perte de fonction avec une transmission récessive autosomique. Le tableau clinique est variable, allant d'un déficit partiel correspondant à celui de « l'eunuque fertile » [46] à un déficit complet parfois au sein de la même famille [49].

GPR54

La description des mutations perte de fonction du récepteur de la GnRH a permis de démontrer que tous les cas familiaux de déficit gonadotrope isolé sans anosmie n'étaient pas expliqués par une anomalie de ce récepteur. Une approche par cartographie du génome a permis de mettre en évidence

un nouveau système neuroendocrinien participant à la régulation hypothalamohypophysaire de l'axe gonadotrope [50]. Ce système est composé d'un récepteur couplé aux protéinesG, GPR54 (*G protein-coupled receptor 54*) et ses ligands, les kisspeptines. Le couple kisspeptines/GPR54 stimule la sécrétion de LH et FSH par l'intermédiaire de la GnRH [51]. Le gène codant pour GPR54 est situé sur le chromosome 19 (19p13). Plusieurs cas publiés indiquent que l'activation de ce système est importante durant la vie foetale, qu'il régule la sécrétion de la GnRH mais également qu'il pourrait participer à la réponse hypophysaire à une stimulation par la GnRH, et que l'axe gonadotrope de ces patients peut être stimulé par des injections pulsatiles de GnRH [52–55]. Aucun phénotype n'est observé chez les patients hétérozygotes.

$\beta/3$ FSH et $\beta/3$ LH

Les étiologies décrites précédemment sont responsables d'un déficit de la synthèse de la LH et de la FSH. Le bilan biologique montre parfois une LH nulle avec augmentation modérée de la FSH ou l'inverse. Ce profil suggère fortement une mutation perte de fonction sur un des gènes codant pour les sous-unités bêta de la LH ou de la FSH. Ainsi, des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites (transmission autosomique récessive) du gène de la sous-unité β de FSH (situé en 11p13) donnent un tableau de retard pubertaire, d'aménorrhée primaire ou d'azoospermie [56-58]. Des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène de la sous-unité β de la LH (en 19q13) sont responsables de retard pubertaire et d'infertilité sans anomalie de la différenciation des organes génitaux externes [59,60,61,62] et d'aménorrhée secondaire chez la femme [62].

Hypogonadisme hypogonadotrope associé à d'autres endocrinopathies

L'expression clinique de ces étiologies est majoritairement pédiatrique, l'hypogonadisme est un signe constant mais rarement le symptôme principal.

DAX1

Le gène dosage *sensitive sex reversal-AHC critical region on the X chromosome, gene 1 (DAX1)*, situé en Xp21, code pour un récepteur nucléaire orphelin [4,29,63]. Il est exprimé dans l'hypothalamus, l'hypophyse, les gonades et les surrénales [64]. Les mutations du gène *DAX1* (récessives liées à l'X) sont responsables d'un hypogonadisme hypogonadotrope, le plus souvent révélé à la puberté et d'une insuffisance surrénale, classiquement par hypoplasie congénitale des surrénales, mais dont le début peut être retardé [63,65,66]. Les mutations de *DAX1* sont également responsables d'anomalies de la spermatogenèse avec une oligospermie par déficit des cellules de Sertoli, indépendamment du déficit gonadotrope, rendant une induction de la spermatogenèse plus difficile [63,65,66].

Leptine

La leptine est une hormone sécrétée à partir du tissu adipeux, de la muqueuse gastrique et du placenta [67]. Elle régule la prise alimentaire et la dépense énergétique, mais aussi les axes gonadotrope, corticotrope et somatotrope par des mécanismes mal connus [67]. La leptine pourrait réguler l'axe gonadotrope par l'intermédiaire des kisspeptines. Des mutations homozygotes (transmission autosomique récessive) du gène de la leptine (7q31) sont responsables d'un hypogonadisme hypogonadotrope associé à une obésité sévère et précoce [67]. Des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites (transmission autosomique récessive) du gène du récepteur de la leptine (1p31) donnent le même phénotype et représenteraient 3% des obésités sévères à début précoce [68,69].

PC1

Deux mutations hétérozygotes composites (transmission autosomique récessive) du gène de la *prohormone convertase 1 (PC1)*, endopeptidase responsable de la maturation post-transcriptionnelle des prohormones et de neuropeptides ont été décrites chez un homme ayant un hypogonadisme hypogonadotrope associé à une obésité sévère et un hypocorticisme [70].

Hypogonadisme hypogonadotrope syndromique autre que le syndrome de Kallmann

Le déficit gonadotrope est décrit dans plusieurs syndromes dont les plus connus sont le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome CHARGE. À la différence du syndrome de Kallmann, l'hypogonadisme est rarement le signe d'appel. Les mécanismes physiopathologiques du

déficit gonadotrope sont généralement mal compris.

Syndrome de Prader-Willi

La fréquence du syndrome de Prader-Willi est de 1/10 000–16 000 [71]. Ce syndrome est dû à une délétion en 15q11-q13 du chromosome paternel (70–75 % des cas), une disomie maternelle de la région 15q11-q13 (20–25 % des cas), une mutation du centre d’empreinte (2–5 % des cas), ou une translocation (1 % des cas). Le syndrome de Prader-Willi associe un déficit intellectuel, une petite taille, une hypotonie, une obésité et des troubles du comportement. La majorité des patients a également un déficit gonadotrope d’intensité variable, dont le mécanisme physiopathologique exact n’est pas connu mais pourrait être d’origine hypothalamique.

Syndrome de Bardet-Biedl

Le syndrome de Bardet-Biedl (prévalence de 1/140 000 à 1/160 000) associe quant à lui, une obésité, un déficit intellectuel, une polydactylie, une rétinite pigmentaire et un hypogonadisme hypogonadotrope [72]. De nombreux gènes sont décrits et les modèles de transmission du trait phénotypique sont complexes [73].

Syndrome CHARGE

Le syndrome CHARGE a une prévalence de 1/10 000 [74]. Les signes cardinaux sont un colobome, une malformation cardiaque, une atrésie choanale, un retard de croissance, un retard de développement, des anomalies génitales et des malformations des oreilles [74]. Un hypogonadisme hypogonadotrope peut être associé. Une étude récente a montré une agénésie du bulbe olfactif dans la plupart des syndromes de CHARGE ce qui suggère que le déficit gonadotrope est dû à une anomalie de la migration des neurones à GnRH [75]. Deux tiers des patients ont une mutation hétérozygote du gène *CHD7* en 8q12 (transmission autosomique dominante), qui joue un rôle dans l’organisation de la chromatine [74]. Le lien entre cette anomalie moléculaire et l’agénésie du bulbe olfactif reste énigmatique.

Prise en charge

En période néonatale

Une androgénothérapie peut être utilisée pour le traitement du micropénis : quatre injections par voie intramusculaire d’énanthate de testostérone à 15 jours d’intervalles, à la posologie de 100 mg/m² par injection [76].

À l’adolescence : induction pubertaire

Pour les filles, l’induction pubertaire est généralement débutée au moment de l’âge normal de la puberté, ce qui correspond souvent à 11 ans d’âge osseux. Il peut être proposé un traitement par 17 β estradiol à faible dose (2 µg), soit une dixième de la dose substitutive adulte), progressivement augmentée généralement après deux ans de développement mammaire. L’ajout de progestatif au bout de deux ans de traitement (quand l’âge osseux est supérieur à 13 ans) permet l’obtention de cycles menstruels. L’administration des estrogènes *per os* ou percutané est discutée : l’administration de petites doses est plus aisée *per os*, mais l’application percutané permet d’éviter le passage hépatique des estrogènes avec les modifications du métabolisme hépatique qu’ils entraînent [77,78].

Pour les garçons, l’induction pubertaire peut être débutée quand l’âge osseux est supérieur à 12 ans par de la testostérone retard à faible dose (énanthate de testostérone), soit 25 mg tous les 15 jours en intramusculaire, une dixième de la dose substitutive adulte, puis avec une augmentation progressive après deux ans jusqu’à la dose adulte de 250 mg toutes les trois semaines.

L’induction pubertaire peut également se faire avec un traitement par GnRH à la pompe pulsatile, puis un relais par hCG, une fois la virilisation complète et la spermatogenèse obtenues, pour maintenir la spermatogenèse [8,79].

En cas de mutation du gène de la leptine, un traitement par la leptine recombinante permet la normalisation de l’axe gonadotrope, mais aussi des autres axes influencés par le déficit en leptine et une

réduction pondérale.

À l'âge adulte

Le traitement de référence reste la supplémentation par estrogrogestatifs chez la femme et par testostérone retard (250 mg toutes les trois semaines en intramusculaire) chez l'homme. Des présentations de testostérone sous forme de gel à appliquer quotidiennement, sous forme d'injection trimestrielle ou per os sont également disponibles.

Chez la femme, l'administration pulsatile de GnRH à la pompe permet d'induire une ovulation.

Chez l'homme, l'administration pulsatile à la pompe de GnRH par voie sous-cutanée permet d'induire une croissance testiculaire avec une spermatogenèse. La réponse à la GnRH semble meilleure quand il y a eu un début de développement pubertaire spontané, quand les taux d'inhibine B de base sont supérieurs à 60 pg/ml et quand il n'y a pas d'antécédent de cryptorchidie [80].

Dans les formes partielles par mutation du récepteur de la GnRH ou du FGFR1, il faudra envisager systématiquement la possibilité que le déficit gonadotrope soit réversible en faisant une fenêtre thérapeutique. Les raisons de cette réversibilité sont pour l'instant inconnues, elle confirme l'hypothèse suggérée par l'observation clinique que la puberté est un processus de maturation neuroendocrinienne favorisée par les stéroïdes.

Ces protocoles thérapeutiques sont présentés à titre d'exemple, il faudra les adapter selon la demande des patients.

Diagnostic anténatal

Les antécédents d'hypogonadisme hypogonadotrope isolés non syndromique ne justifient pas de diagnostic anténatal et ne présentent pas de point d'appel aux échographies anténatales. Par contre, certaines étiologies ou formes syndromiques inexpliquées peuvent avoir un point d'appel échographique ou nécessiter un diagnostic anténatal. Dans le syndrome de Kallmann par mutations du *FGFR1*, il n'est pas possible de prédire la survenue de malformations de la face en fonction de la mutation. Dans les formes isolées de déficit gonadotrope, l'efficacité du traitement sera évaluée sur la fonction gonadotrope donc à l'âge adulte. L'intérêt d'une prise en charge thérapeutique précoce en début de puberté n'est pas connu actuellement. On préconise donc une analyse moléculaire systématique chez les frères, sœurs et apparentés du *propositus*. Les résultats récents montrant des cas de digénisme sans logique évidente pourraient compliquer la décision.

Conseil génétique

L'hypogonadisme hypogonadotrope ne nécessite pas de conseil génétique en lui-même, mais celui-ci est à envisager selon l'étiologie (syndromes, déficits et malformations associés) et les modes de transmission (Fig. 2).

En cas de transmission lié à l'X (*KAL1*, *DAX1*, *SOX3*), seuls les garçons seront atteints. Les sœurs conductrices du *propositus* ont un risque sur deux d'avoir un garçon atteint. Il faut systématiquement rechercher un déficit gonadotrope chez les oncles maternels ou les cousins germains du côté maternel.

En cas de transmission autosomique dominante (*FGFR1*, *ProK2*, *ProKR2*, *NELF*, *LHX4*, *SOX2*, *GLI2*), il y a un risque sur deux pour la descendance d'être atteint mais cela est à modérer selon l'expressivité du phénotype. Il n'a pas été rapporté, à ce jour, de patients ayant une mutation connue sans aucun signe clinique. Dans le syndrome de Kallmann, comme nous l'avons indiqué plus haut, la fonction gonadotrope peut être normale. En cas de mutation du *FGFR1*, de *ProK2* ou *ProKR2* chez le *propositus*, il faudra penser à rechercher une mutation chez les sujets apparentés en cas d'anosmie isolée, d'agénésie dentaire, d'antécédent de fente labiopalatine ou d'infertilité isolée et inexpliquée.

En cas de transmission autosomique récessive (*PROP1*, *LHX3*, *HESX1*, *GnRHR*, *GPR54*, β FSH, β LH, Leptine, Récepteur Leptine, *PC1*), le risque est de 25 % qu'un descendant soit atteint. L'analyse familiale sera limitée aux frères et sœurs du propositus sauf en cas de boucles multiples de consanguinité.

Pronostic

Le pronostic dépend de l'étiologie. Mis à part les étiologies qui mettent en jeu le pronostic vital suite aux déficits endocriniens associés, par exemple, l'insuffisance surrénalienne en cas de mutation de *DAX1*, les autres déficits antéhypophysaires en cas de mutation de *PROP1*, *LHX3* ou *HESX1*, les déficits gonadotropes syndromiques (Prader-Willi, Bardet-Biedl, Charge) ont leur pronostic propre lié au syndrome lui-même et nécessitent donc une prise en charge multidisciplinaire.

Il existe un pronostic spécifique à la fonction gonadotrope essentiellement centré sur la fertilité à l'âge adulte. Suivant les étiologies, l'induction de la spermatogenèse ou de l'ovulation sera plus ou moins difficile. En fonction de la profondeur du déficit gonadotrope et de l'âge du début de traitement stéroïdien, le pronostic sera plus ou moins favorable. Par exemple, en cas de mutation de *DAX1*, l'induction d'une spermatogénèse est plus difficile [63,65,66].

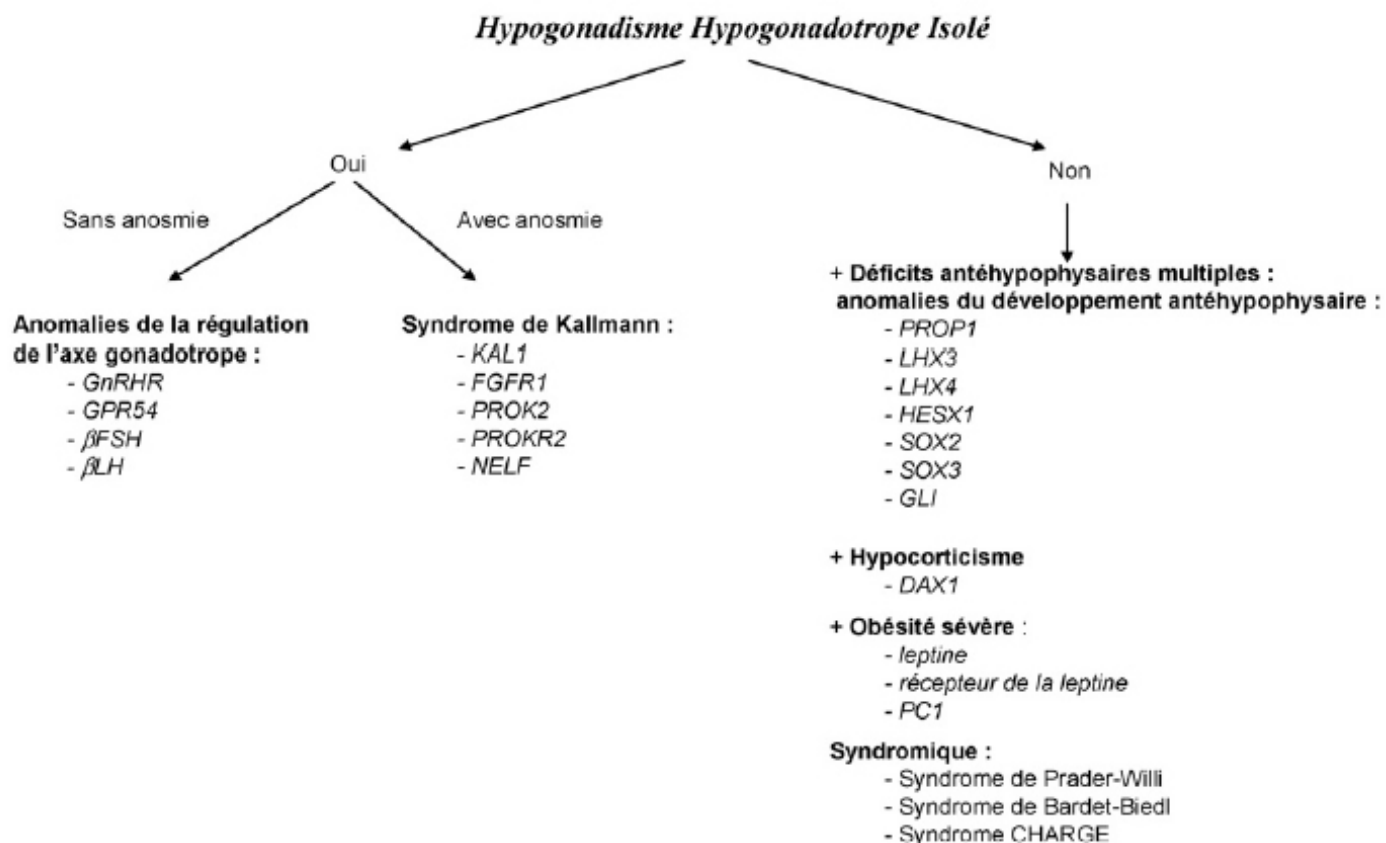


Fig. 2. Arbre décisionnel devant un hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

Questions non résolues, état de la recherche

La maturation de la fonction de reproduction suit un schéma compliqué dont le début pourrait être l'activation de l'axe gonadotrope juste après la naissance, suivi de la période de quiescence avant une nouvelle activation progressive durant la puberté. Il existe actuellement des essais de traitement tendant à reproduire cette activation variable dans le temps. Notamment, l'intérêt d'un traitement pos-

tnatal par LH et FSH recombinantes à la pompe en sous-cutané afin de reproduire le pic physiologique postnatal de testostérone et d'inhibine B est en cours d'évaluation [81]. De même, l'âge optimal d'induction de la spermatogénèse n'est pas connu : faut-il l'induire en fin de puberté ou au moment de l'éventuel projet parental ?

Il existe certainement d'autres gènes responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé sans anosmie, puisque les gènes actuellement connus ne permettent pas d'expliquer la totalité des cas familiaux. Finalement, la variabilité très importante du phénotype pourrait être expliquée par des mutations dans plusieurs gènes chez un patient [82]. Ce modèle oligogénique n'explique pas la très faible fréquence de mutations de ces gènes dans les cas sporadiques de déficit gonadotrope isolé.

Références

- [1] Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, *et al.* Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J* 1980;146:156–63.
- [2] Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1613–20.
- [3] Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86:395–8.
- [4] Seminara SB, Hayes FJ, Crowley Jr WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998;19:521–39.
- [5] Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122–7.
- [6] Tanner J, editor. *Growth at adolescence*. Oxford: Blackwell Scientific; 1978.
- [7] Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4905–7.
- [8] Delemarre-van de Waal HA. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism—diagnostic and therapeutic aspects. *Eur J Endocrinol* 2004;151(Suppl. 3):U89–94.
- [9] Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, Dewailly D. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty. *Eur J Endocrinol* 2003;149:23–9.
- [10] Young J, Chanson P, Salenave S, Noel M, Brailly S, O'Flaherty M, *et al.* Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:724–8.
- [11] Garel C, Leger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* 2006;67:194–202.
- [12] Darby E, Anawalt BD. Male hypogonadism: an update on diagnosis and treatment. *Treat Endocrinol* 2005;4:293–309.
- [13] Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res Mol Brain Res* 1989;6:311–26.
- [14] Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J, Claverie JM, Compain S, Wunderle V, *et al.* The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 1991;67:423–35.

- [15] Soussi-Yanicostas N, de Castro F, Julliard AK, Perfettini I, Chedotal A, Petit C. Anosmin-1, defective in the X-linked form of Kallmann syndrome, promotes axonal branch formation from olfactory bulb output neurons. *Cell* 2002;109:217–28.
- [16] Hardelin JP, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, *et al.* 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.
- [17] Massin N, Pecheux C, Eloit C, Bensimon JL, Galey J, Kuttenn F, *et al.* X chromosome-linked Kallmann syndrome: clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the KAL-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2003–8.
- [18] Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas N, *et al.* Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;33:463–5.
- [19] Albuissou J, Pecheux C, Carel JC, Lacombe D, Leheup B, Lapuzina P, *et al.* Kallmann syndrome: 14 novel mutations in KAL1 and FGFR1 (KAL2). *Hum Mutat* 2005;25:98–9.
- [20] Pitteloud N, Acierno Jr JS, Meysing A, Eliseenkova AV, Ma J, Ibrahimi OA, *et al.* Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6281–6.
- [21] Sato N, Katsumata N, Kagami M, Hasegawa T, Hori N, Kawakita S, *et al.* Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1079–88.
- [22] Zenaty D, Bretones P, Lambe C, Guemas I, David M, Leger J, *et al.* Paediatric phenotype of Kallmann syndrome due to mutations of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1). *Mol Cell Endocrinol* 2006;254–255: 78–83.
- [23] Dode C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveaut C, Bouchard P, Kottler ML, *et al.* Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2006;2:e175.
- [24] Pitteloud N, Zhang C, Pignatelli D, Li JD, Raivio T, Cole LW, *et al.* Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:17447–52.
- [25] Ng KL, Li JD, Cheng MY, Leslie FM, Lee AG, Zhou QY. Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science* 2005;308:1923–7.
- [26] Prosser HM, Bradley A, Chesham JE, Ebling FJ, Hastings MH, Maywood ES. Prokineticin receptor 2 (ProKR2) is essential for the regulation of circadian behavior by the suprachiasmatic nuclei. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:648–53.
- [27] Miura K, Acierno Jr JS, Seminara SB. Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *J Hum Genet* 2004;49:265–8.
- [28] Salenave S, Chanson P, Bry H, Pugeat M, Cabrol S, Carel JC, *et al.* Kallmann's Syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:758–63.
- [29] Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ, Jameson JL. Genetic causes of human reproductive disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2447–54.
- [30] Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, *et al.* Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147–9.
- [31] Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, *et al.* Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182–6.
- [32] Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, Brue T, *et al.* Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:

3329–36.

[33] Kelberman D, Rizzotti K, Avilion A, Bitner-Glindzicz M, Cianfarani S, Collins J, *et al.* Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *J Clin Invest* 2006;116:2442–55.

[34] Reynaud R, Barlier A, Vallette-Kasic S, Saveanu A, Guillet MP, Simonin G, *et al.* An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel PROP1 gene mutant truncated in the transactivation domain. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4880–7.

[35] Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, *et al.* Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001;69:961–8.

[36] Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Tsubaki J, Fujieda K. A novel missense mutation (P366T) of the LHX4 gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr J* 2007;54: 637–41.

[37] Pfaeffle RW, Hunter CS, Savage JJ, Duran-Prado M, Mullen RD, Neeb ZP, *et al.* Three novel missense mutations within the LHX4 gene are associated with variable pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007.

[38] Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, *et al.* Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998;19:125–33.

[39] Sobrier ML, Netchine I, Heinrichs C, Thibaud N, Vie-Luton MP, Van Vliet G, *et al.* Alu-element insertion in the homeodomain of HESX1 and aplasia of the anterior pituitary. *Hum Mutat* 2005;25:503.

[40] Sobrier ML, Maghnie M, Vie-Luton MP, Secco A, di Iorgi N, Lorini R, *et al.* Novel HESX1 mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4528–36.

[41] Sato N, Kamachi Y, Kondoh H, Shima Y, Morohashi K, Horikawa R, *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in an adult female with a heterozygous hypomorphic mutation of SOX2. *Eur J Endocrinol* 2007;156: 167–71.

[42] Lachlan KL, Collinson MN, Sandford RO, van Zyl B, Jacobs PA, Thomas NS. Functional disomy resulting from duplications of distal Xq in four unrelated patients. *Hum Genet* 2004;115:399–408.

[43] Woods KS, Cundall M, Turton J, Rizzotti K, Mehta A, Palmer R, *et al.* Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. *Am J Hum Genet* 2005;76:833–49.

[44] Roessler E, Ermilov AN, Grange DK, Wang A, Grachtchouk M, Dlugosz AA, *et al.* A previously unidentified amino-terminal domain regulates transcriptional activity of wild-type and disease-associated human GLI2. *Hum Mol Genet* 2005;14:2181–8.

[45] Bo-Abbas Y, Acierno Jr JS, Shagoury JK, Crowley Jr 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.

[46] de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, *et al.* A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997;337:1597–602.

[47] Bhagavath B, Ozata M, Ozdemir IC, Bolu E, Bick DP, Sherins RJ, *et al.* The prevalence of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in a large cohort of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2005;84:951–7.

[48] Karges B, Karges W, de Roux N. Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor. *Hum Reprod Update* 2003;9:523–30.

[49] de Roux N, Young J, Brailly-Tabard S, Misrahi M, Milgrom E, Schaison G. The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in

affected kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:567–72.

[50] de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10972–6.

[51] Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction* 2006;131:623–30.

[52] Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, Herding EM, Nieschlag E, Simoni M. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2005;153:845–52.

[53] Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, *et al.* The *GPR54* gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614–27.

[54] Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, *et al.* Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1849–55.

[55] Tenenbaum-Rakover Y, Commenges-Ducos M, Iovane A, Aumas C, Admoni O, de Roux N. Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 1137–44.

[56] Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1998;338:1729–32.

[57] Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, van Lingen BL, *et al.* Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 1997;337: 607–11.

[58] Layman LC, Porto AL, Xie J, da Motta LA, da Motta LD, Weiser W, *et al.* FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3702–7.

[59] Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992;326: 179–83.

[60] Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, *et al.* Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993;5: 83–6.

[61] Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu PM, *et al.* Hypogonadism in a patient with amutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 2004;351:2619–25.

[62] Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA, *et al.* Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med* 2007;357:897–904.

[63] Salvi R, Gomez F, Fiaux M, Schorderet D, Jameson JL, Achermann JC, *et al.* Progressive onset of adrenal insufficiency and hypogonadism of pituitary origin caused by a complex genetic rearrangement within DAX-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4094–100.

[64] Achermann JC, Gu WX, Kotlar TJ, Meeks JJ, Sabacan LP, Seminara SB, *et al.* Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 4497–500.

[65] Tabarin A, Achermann JC, Recan D, Bex V, Bertagna X, Christin-Maitre S, *et al.* A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 2000;105:321–8.

[66] Mantovani G, Ozisik G, Achermann JC, Romoli R, Borretta G, Persani L, *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism as a presenting feature of late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:44–8.

- [67] Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3686–95.
- [68] 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.
- [69] Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, *et al.* Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237–47.
- [70] Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, *et al.* Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997;16:303–6.
- [71] Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001;22:787–99.
- [72] Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, *et al.* The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:1002–9.
- [73] Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13(Special number 1):R65–71.
- [74] Sanlaville D, Verloes A. Charge syndrome: an update. *Eur J Hum Genet* 2007.
- [75] Pinto G, Abadie V, Mesnage R, Blustajn J, Cabrol S, Amiel J, *et al.* Charge syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5621–6.
- [76] Velasquez-Urzola A, Leger J, Aigrain Y, Czernichow P. Hypoplasia of the penis: etiologic diagnosis and results of treatment with delayed-action testosterone. *Arch Pediatr* 1998;5:844–50.
- [77] Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3241–7.
- [78] Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3039–44.
- [79] Hoffman AR, Crowley Jr WF. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1982;307:1237–41.
- [80] Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H, Crowley Jr WF. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4128–36.
- [81] Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol* 2002;146: 75–9.
- [82] Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, *et al.* Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 2007;117: 457–63.