

Störung der Testosteron- und/oder Spermaproduktion in den Hoden

Hypogonadismus beim Mann

Cheng Xu, Laura Marino, Nelly Pitteloud

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Quintessenz

- Der Hypogonadismus beim Mann zeigt sich in Form einer verringerten Libido, erektiler Dysfunktion, verminderter Knochendichte und/oder Unfruchtbarkeit.
- Die Diagnosestellung erfolgt anhand der entsprechenden Symptome oder Anzeichen in Verbindung mit der mindestens zweimaligen Messung eines niedrigen Gesamttestosterons im Plasma (nüchtern, morgens).
- Nach der Diagnose müssen die Patienten für eine umfassendere Untersuchung an einen Endokrinologen überwiesen werden.
- Der Hypogonadismus des Mannes hat verschiedenste Ursachen. Dabei gibt es zwei Oberkategorien: den hypergonadotropen bzw. primären Hypogonadismus (Störung auf Ebene der Hoden) und den hypogonadotropen bzw. sekundären Hypogonadismus (zentral bedingte Störung).
- Die Hypogonadismustherapie ist von der Ätiologie und den therapeutischen Zielen (z.B. Pubertätsinduktion, Unfruchtbarkeitsbehandlung, Linderung der durch den Hypogonadismus bedingten Symptome) abhängig.
- Bestimmte Hypogonadismusformen sind genetisch bedingt.



Einleitung

Der Hypogonadismus beim Mann ist ein klinisches Syndrom, das auf einer Störung der Testosteron- und/oder Spermaproduktion in den Hoden beruht. Mögliche klinische Anzeichen sind eine verringerte Libido, Erektionsstörungen, Osteopenie/Osteoporose und/oder Unfruchtbarkeit (Tab. 1). Tritt die Erkrankung vor Pubertätsbeginn auf, äussert sie sich in einer verspäteten oder fehlenden Pubertätsentwicklung. Der ADAM-(Androgen Deficiency in the Aging Men-)Fragebogen kann dabei helfen, Hypogonadismus des alternden Mannes festzustellen (http://www.landerurology.com/pdf/adam_questionnaire.pdf, eine deutschsprachige Version finden Sie unter: http://www.psychotherapiepraxis.at/surveys/test_testosteron-mangel.phtml).

Bei Verdacht auf Hypogonadismus (wenn der Patient die in Tabelle 1 aufgeführten Symptome oder Anzeichen aufweist) muss das Gesamttestosteron im Serum bestimmt werden. Fällt dieses niedrig aus, ist eine zweite Laboruntersuchung zur Bestätigung der Hypogonadismus-Diagnose erforderlich. Nach der Diagnosestellung muss der Patient für umfassendere

Untersuchungen an einen Endokrinologen zur Bestimmung der Gonadotropin- und SHBG-Werte, Untersuchung der Hypophysenfunktion, Spermogramm usw. überwiesen werden.

Hypogonadismus wird entsprechend der Lokalisation der Störung in zwei Kategorien unterteilt: in primären bzw. hypergonadotropen Hypogonadismus (Störung auf Hodenebene mit erhöhten LH- und FSH-Werten) und sekundären bzw. hypogonadotropen Hypogonadismus (Störung der Hypophyse und/oder



Nelly Pitteloud

Abkürzungen

LH: luteinisierendes Hormon

FSH: follikelstimulierendes Hormon

SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin

TESE: Testikuläre Spermienextraktion

ICSI: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (Intracytoplasmic Sperm Injection)

IVF: In-vitro-Fertilisation

GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon

CHARGE: Kolobom des Auges, Herzfehler, Atresie der Choanen, Retardiertes Längenwachstum und Entwicklungsverzögerung, Geschlechtsorgan-Anomalien, Ohrfehlbildungen

des Hypothalamus mit niedrigem oder inadäquat normalen LH- und FSH-Werten). Die Hauptursachen für primären und sekundären Hypogonadismus sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Prävalenz von Hypogonadismus ist abhängig von der Ätiologie. Eine epidemiologische Studie hat ergeben, dass die Prävalenz von Hypogonadismus beim Mann mit steigendem Alter zunimmt: Bei 45- bis 54-jährigen Männern beträgt sie 34, bei über 85-jährigen Männern 50% [1]. Im nachfolgenden Artikel geht es um die Diagnosestellung und Behandlung von Hypogonadismus anhand zweier klinischer Fallbeispiele.

Fallbeispiel 1

Ein 30-jähriger Patient wurde von seinem behandelnden Arzt für eine endokrinologische Untersuchung auf Unfruchtbarkeit an uns überwiesen. Seine Partnerin und er hatten seit drei Jahren versucht, ein Kind zu zeugen. Letztere hatte einen normalen Ovulationszyklus, und ihr Unfruchtbarkeitstest war unauffällig. Der Patient schilderte eine relativ normale Pubertätsentwicklung mit Ausnahme eines spärlichen Bartwuchses. Er gab an, dass sich innerhalb der letzten drei Jahre seine Libido verringert und er innerhalb der letzten fünf Jahre 10 kg zugenommen habe. Seine Familienanamnese war unauffällig, und er nahm keine Medikamente ein. Das im Rahmen der Unfruchtbarkeitsuntersuchung des Paares angefertigte Spermioogramm ergab eine Azoospermie. Bei der klinischen Untersuchung fanden wir einen Patienten mit geringen Virilisierungsanzeichen, eunuchoidem Habitus, grosser Körpergrösse von 190 cm, Übergewicht mit einem BMI von 28 kg/m² und einem Taillenumfang von 92 cm, beidseitiger Gynäkomastie, einem beidseitigen Hodenvolumen von 6 ml (Orchidometer nach Prader, Normwerte 15–25 ml) und normal grossem Penis vor. Die Schambehaarung entsprach Tanner-Stadium IV. Die endokrinologische Untersuchung ergab einen leicht verringerten Plasmatestosteronspiegel von 8,4 nmol/l (Normwert 10–30 nmol/l) sowie erhöhte Gonadotropin-Werte mit einem LH-Wert von 18 U/l und einem FSH-Wert von 32 U/l. Im Spermioogramm wurde erneut eine Azoospermie festgestellt.

Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom ist die häufigste Ursache für einen kongenitalen primären Hypogonadismus. Es tritt mit einer Prävalenz von 1:600 bei männlichen Neugeborenen und von 3% bei unfruchtbaren Männern auf. Das Klinefelter-Syndrom zeichnet sich durch ein zusätzliches X-Chromosom bei männlichen Individuen aus. Der häufigste Karyotyp ist 47, XXY, es gibt jedoch auch die Karyotypen 48, XXXY und den Mosaiktyp 46, XY/47, XXY. Die meisten Patienten mit Klinefelter-Syndrom bleiben undiagnostiziert: Bei 10% wird die Erkrankung pränatal, bei 26% in der Kindheit oder im Erwachsenenalter aufgrund von Hypogonadismus, Gynäkomastie oder Unfruchtbarkeit festgestellt. Die übrigen 64% werden nie diagnostiziert [2].

Tabelle 1: Hypogonadismussymptome und -anzeichen.

A. Spezifische Symptome und Anzeichen

- Fehlende oder verzögerte Pubertätsentwicklung
- Geringes Hodenvolumen (<5 ml)
- Eunuchoider Habitus
- Verringerte Libido
- Verringerte spontane Erektionen
- Gynäkomastie
- Spärlicher Haarwuchs
- Unfruchtbarkeit oder Oligo-/Azoospermie
- Niedrigenergetische Fraktur, verringerte Knochendichte
- Hitzewallungen

B. Unspezifische Symptome und Anzeichen

- Energie-, Motivationsmangel oder mangelndes Selbstvertrauen
- Depression
- Konzentrationsstörungen
- Schlafstörungen oder Schläfrigkeit
- Anämie
- Verringerte Muskelmasse
- Erhöhte Fettmasse
- Verringerte berufliche Leistungsfähigkeit

Klinische Beschreibung

Bei Geburt ist der Phänotyp für gewöhnlich normal. In einigen Fällen erfolgt die Diagnosestellung aufgrund einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese. In der Kindheit werden einige Jungen aufgrund ihrer grossen Körpergrösse und Lernschwierigkeiten, insbesondere im sprachlichen Bereich und beim Lesen, diagnostiziert. Im Jugendalter wird die Erkrankung unter Umständen aufgrund einer unvollständigen Pubertätsentwicklung oder einer Gynäkomastie entdeckt. Die Hoden sind aufgrund einer Fibrose und Hyalinisierung der Samenleiter, die bereits früh in der Pubertät auftritt, typischerweise klein und fest. Im Erwachsenenalter erfolgt die Diagnosestellung hauptsächlich aufgrund von Unfruchtbarkeit (Oligo- oder Azoospermie), assoziiert mit hypogonadotropem Hypogonadismus. Der Phänotyp ist variabel und weist bei leichten Formen (insbesondere dem Mosaik-Typ) eine vollständige Virilisierung und ein Hodenvolumen von >10 ml auf. In aussergewöhnlichen Fällen wurde von spontaner Vaterschaft berichtet. Häufig leiden die Patienten an weiteren Pathologien, die mit dem Hypogonadismus assoziiert sind: einer geringen Knochendichte oder dem metabolischen Syndrom (Übergewicht oder Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes bzw. Dyslipidämie). Des Weiteren zeigen sie eine Prädisposition für Lungenerkrankungen (z.B. chronische Bronchitis, Bronchiektasie, Lungemphysem), Krebserkrankungen (z.B. Keimzelltumore, Brustkrebs, Lymphome), chronisch-venöse Insuffizienz oder disseminierten Lupus erythematoses. Die klinische Variabilität der Erkrankung ist zum Teil durch ihre genetische Formenvielfalt, von vollständigen Formen (XXY) bis hin zu Mosaikformen und

Polymorphismen der CAG-Sequenz des Gens, das für den Androgenrezeptor kodiert, zu erklären [3].

Die Lebenserwartung von Patienten mit Klinefelter-Syndrom ist geringer als die der Allgemeinbevölkerung (minus 1,5 bis 2 Jahre) mit einer erhöhten kardiovaskulär, neurologisch und/oder pulmonal bedingten Sterblichkeit.

Diagnosestellung

Bei klinischen Anzeichen und Laborwerten, die für hypergonadotropen Hypogonadismus mit Azoospermie sprechen, wird die Diagnose anhand der Bestimmung des Karyotyps (47, XXY oder Mosaik-Typ) bestätigt. Die Inhibin-B-Konzentration, ein hervorragender Marker der Spermatogenese, ist in der präpubertären Phase häufig normal, nimmt in der Pubertät ab und ist bei den erwachsenen Patienten schliesslich vermindert (<60 pmol/l).

Therapie

Die Behandlung von Patienten mit Klinefelter-Syndrom muss multidisziplinär durch Pädiater, Endokrinologen, Urologen und gegebenenfalls Psychologen erfolgen.

Bei einer verzögerten Pubertät muss so früh wie möglich, in den ersten Pubertätsstadien, mit einer Testosteronsubstitution begonnen werden, um eine normale psychosoziale und Pubertätsentwicklung zu gewährleisten. Die Testosteronbehandlung muss lebenslang beibehalten werden, um Osteoporose und dem metabolischen Syndrom mit der Kombination aus Adipositas, Typ-2-Diabetes und Dyslipidämie vorzubeugen. Die Behandlungsmodalitäten sind in Tabelle 3 aufgeführt. Das therapeutische Ziel ist ein Testosteronspiegel in der untersten Quartile des Normbereichs. Wenn der Testosteronwert im Zielbereich liegt, jedoch mit erhöhtem LH-Wert, sind häufig geringe Testosterongaben indiziert, um den LH-Wert zu senken und die damit assoziierte Gynäkomastie zu unterbinden.

Durch die Behandlung wird zwar der Hypogonadismus, nicht jedoch die Unfruchtbarkeit gebessert. Lange Zeit galt das Klinefelter-Syndrom mit einem homogenen Karyotyp 47, XXY als sichere Diagnose für endgültige Unfruchtbarkeit. Mit Hilfe der *Testicular Sperm Extraction – Intracytoplasmic Sperm Injection* (TESE-ICSI) ist nach einer Spermienentnahme aus den Samenleitern die Zeugung von Kindern möglich, wenn eine fokale Spermatogenese vorhanden ist [4]. Je grösser das Hodenvolumen, desto grösser der Erfolg der Technik (IVF/ICSI). Das Risiko für eine Vererbung der Chromosomenanomalie ist sehr gering, eine genetische Beratung ist zu empfehlen. Aufgrund

der abnehmenden Spermatogenese im Verlauf der Pubertät, stellt die frühzeitige Diagnosestellung einen wichtigen Faktor für die Fruchtbarkeitsprognose dar: Bei einem Spermogramm im Alter von 13 bis 14 Jahren sind in 10% der Fälle Spermien im Ejakulat vorhanden.

Zurück zu unserem Patienten

Unser Patient wies also eine Gynäkomastie, ein kleines Hodenvolumen (6 ml), eine gering ausgeprägte Virilisierung und einen Plasmatestosteronspiegel im unteren Normbereich mit erhöhten Gonadotropinwerten auf. Die Bestimmung des Karyotyps bestätigte die Diagnose eines Klinefelter-Syndroms mit homogenem Karyotyp 47, XXY. Ein Glukosetoleranztest ergab eine Glukoseintoleranz mit Insulinresistenz: Nüchternblutzuckerwert von 5,7 mmol/l, und 8,6 mmol/l zwei Stunden nach der Einnahme von 75 g Glukose, erhöhter Nüchterninsulinwert von 23 mU/l, und 175 mU/l nach zwei Stunden. Die Lipidwerte waren normal. Bei der Knochendichtemessung wurde eine Osteopenie festgestellt (T-Score von -2,2 DS an der Wirbelsäule). Mit Hilfe einer Hodenbiopsie konnten Spermien entnommen und mittels IVF/ICSI ein Kind gezeugt werden. Es wurde eine Behandlung mit 5 g Testogel® pro Tag begonnen. Mit zunehmender körperlicher Aktivität nahm der Patient innerhalb von sechs Monaten 3 kg ab, fühlte sich energiegeladener und erfuhr unter der Testosteronsubstitutionsbehandlung sowohl eine Libidosteigerung als auch eine Zunahme der Muskelkraft.

Fallbeispiel 2

Ein 16-jähriger Patient wurde aufgrund einer verzögerten Pubertät an uns überwiesen. Er zeigte keinerlei Virilisierungszeichen und berichtete, dass er weder morgendliche Erektionen noch Ejakulationen habe. Zudem konnte er keine starken Gerüche wahrnehmen. Bei der klinischen Untersuchung wies er einen eunuchoiden Habitus, eine Körpergrösse von 175 cm bei einem Gewicht von 70 kg auf, Virilisierungszeichen und Gynäkomastie waren nicht feststellbar. Die Schambehaarung entsprach Tanner-Stadium II, das Hodenvolumen betrug beidseitig 2 ml, der Penis war 3 cm lang. Die endokrinologische Untersuchung deutete mit einem Testosteronwert von 3 nmol/l, einem LH-Wert von <0,5 U/l und einem FSH-Wert von 1,2 U/l auf hypogonadotropen Hypogonadismus hin.

Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (CHH)

Der kongenitale hypogonadotrope Hypogonadismus (CHH) ist durch eine fehlende GnRH-Sekretion der Hypothalamusneuronen oder eine gestörte GnRH-Wirkung in der Hypophyse gekennzeichnet, was eine

Tabelle 2: Hauptursachen für primären und sekundären Hypogonadismus.

Kongenital	
Primärer Hypogonadismus	Sekundärer Hypogonadismus
Klinefelter-Syndrom Andere Chromosomenanomalien Mutation der LH- und FSH-Rezeptoren Kryptorchismus Myotone Dystrophie Androgenresistenz-Syndrom	Isolierter GnRH-/Gonadotropinmangel – Kallmann-Syndrom – Normosmischer CHH – Syndrome: zum Beispiel: Prader-Willi-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom – Mutation der β -Untereinheit der Gonadotropine Multipler Hypophysenhormonmangel: – Normale Hypophysenanatomie – Fehlender Hypophysenstiel – Ektopie der Neurohypophyse
Erworbene Erkrankungen	
Primärer Hypogonadismus	Sekundärer Hypogonadismus
Infektionen (insbesondere Masern) Strahlenschäden Medikamente – Ketoconazol – Glukokortikoide – Alkylanzien – Suramin Traumata Hodentorsion Autoimmunerkrankungen Chronische Erkrankungen – Leberzirrhose – Chronische Niereninsuffizienz – HIV Idiopathisch	Gonadotropin-/GnRH-Suppression – Hyperprolaktinämie – Medikamente • Sexualhormone • Glukokortikoide • GnRH-Analoga – Chronische Systemerkrankungen – Diabetes, Adipositas – Idiopathisch Zerstörung/Kompression der gonadotropen Zellen: – durch gutartige Tumoren oder Zysten – Bösartige Tumoren – Infiltrative Erkrankungen (z.B. Sarkoidose) – Infektionen – Hypophysenapoplex – Traumata – Chirurgische Eingriffe oder Strahlenschäden an der Sellaregion

(Anmerkung: Der Tabellentitel wurde in der Online-Version des Artikels korrigiert.)

verringerte Gonadotropinsekretion (LH und FSH) zur Folge hat, wodurch nicht genügend Sexualhormone (Testosteron) gebildet werden und die Spermato-genese für gewöhnlich verringert ist oder vollständig ausbleibt. Vor einer CHH-Diagnose sollten andere Ursachen für hypogonadotropen Hypogonadismus (HH) ausgeschlossen worden sein. Tritt CHH im Zusammenhang mit Anosmie auf, spricht man vom Kallmann-Syndrom (KS). Die Prävalenz von CHH beträgt 1:10 000, wobei Männer häufiger betroffen sind (3:1).

Klinische Beschreibung

Neonatalperiode

In der Neonatalperiode weisen von CHH betroffene Jungen möglicherweise einen Mikropenis oder einen ein- oder beidseitigen Kryptorchismus auf. Ungefähr die Hälfte aller Jungen mit Mikropenis leidet an isoliertem GnRH-Mangel.

Kindheit

Während der Kindheit ist die gonadotrope Achse inaktiv. Demzufolge kann die Diagnosestellung nur anhand nichtreproduktiver Symptome wie Anosmie oder Skelettanomalien (z.B. Lippen- oder Gaumenspalte, Syndaktylie, Ektrodaktylie) erfolgen.

Jugendalter

Im Jugendalter erfolgt die Diagnosestellung aufgrund einer unvollständigen oder ausbleibenden Pubertätsentwicklung in Form einer fehlenden Virilisierung, eines eunuchoiden Habitus (Armspanne 5 cm länger als Körpergröße), eines kontinuierlichen Körperwachstums ohne Wachstumsbeschleunigung, kleiner Hoden oder leichter Gynäkomastie. Eine Untergruppe der Patienten weist eine normale Hoden-größe, jedoch keine Virilisierungsanzeichen auf (so-genannte «fruchtbare Eunuchen»).

Erwachsenenalter

Im Erwachsenenalter wird die Diagnose CHH bei einigen Patienten aufgrund von Unfruchtbarkeit mit Azoospermie oder Osteoporose mit hypogonadotropem Hypogonadismus gestellt.

Klinische Anzeichen

Nichtreproduktive klinische Anzeichen für CHH sind:

- An- oder Hyposmie;
- Lippen- oder Gaumenspalte;
- Zahnagenesie;
- Skelettanomalien (Syndaktylie, Klinodaktylie, Ektrodaktylie, Skoliose usw.);
- Taubheit, häufig einseitig;

- spiegelbildliche Mitbewegungen (unwillkürliche Muskelkontraktion bei kontralateraler Willkürbewegung), Ataxie oder andere neurologische Anomalien;
- einseitige renale Agenesie.

Pathogenese und Genetik

Das Kallmann-Syndrom ist durch eine gestörte Migration der GnRH-Neuronen von der olfaktorischen Plakode zum Hypothalamus gekennzeichnet, was die Assoziation von Anosmie und fehlender GnRH-Sekretion sowie das häufige Fehlen der Riechkolben (*Bulbi olfactorii*) bei den Betroffenen erklärt. Der

normosmische CHH entsteht durch eine unzureichende pulsatile GnRH-Sekretion oder eine gestörte GnRH-Wirkung in der Hypophyse.

Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus tritt meist sporadisch auf. In 30% der Fälle ist er familiär gehäuft und wird durch x-chromosomal-rezessive, autosomal-dominante oder -rezessive Vererbung übertragen.

Die genetischen Ursachen sind komplex. Beim Kallmann-Syndrom können mehrere Gene mutiert sein (KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, CHD7, NELF), die an der Migration der GnRH-Neuronen beteiligt sind. Auch bei normosmischem CHH sind mehrere Muta-

Tabelle 3: Testosteronsubstitutionsbehandlung.

Name	Zusammensetzung	Applikationsform	Dosierung	Hauptnebenwirkung
TESTOVIRON® 250 mg/Amp.	Testosteron Enantat	Intramuskuläre Injektion	- Pubertätsinduktion: 50 mg i.m. alle 4 Wochen, bis max. 250 mg alle 4-6 Wochen über einen Zeit- raum von 3 Jahren - Erhaltungstherapie: 250 mg alle 4-6 Wochen	-
NEBIDO® 1000 mg/Amp.	Testosteron- undecanoat	Intramuskuläre Injektion	- Initialtherapie: 2 x 1000 mg im Abstand von 6 Wochen - Erhaltungstherapie: 1000 mg alle 12-20 Wochen	Lokale Schmerzen an der Einstichstelle
TESTOGEL® 50 mg/Beutel	Testosteron	Auftragung auf die Haut	50 mg einmal täglich	Mögliche Testosteron- Übertragung auf andere Personen (Partnerin/Kind) bei engem Hautkontakt

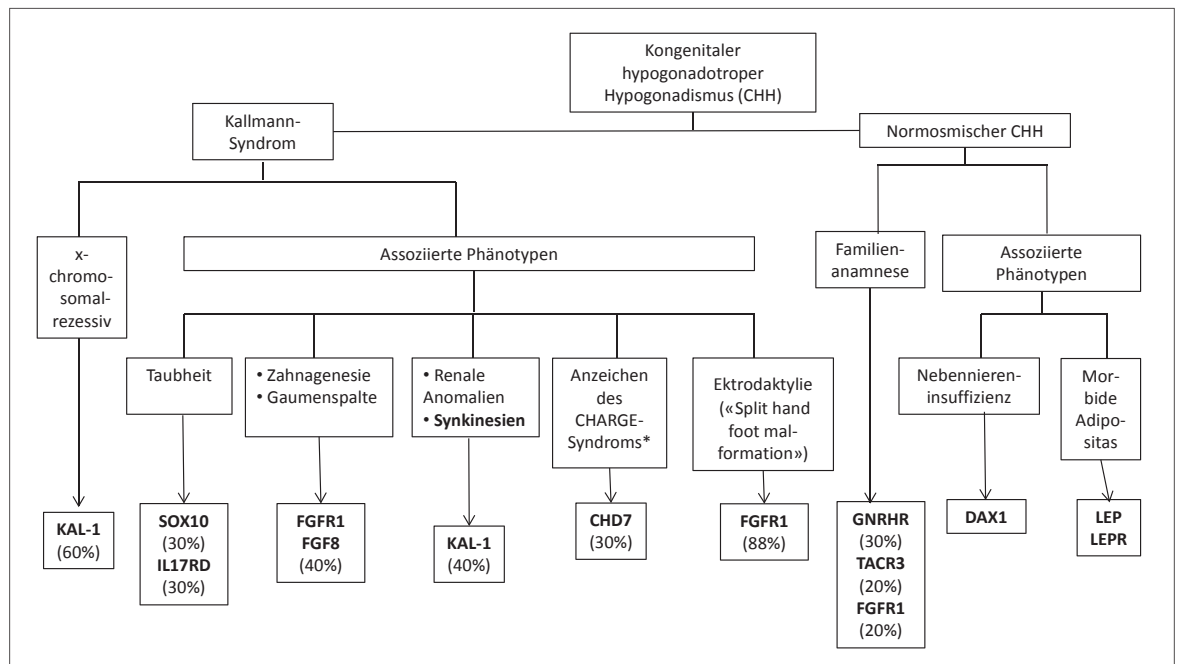


Abbildung 1: Empfehlung für die genetische Diagnostik bei kongenitalem hypogonadotropem Hypogonadismus (CHH). In Klammern: die Wahrscheinlichkeit für die Identifikation einer in der Literatur beschriebenen Mutation.

*Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth & development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness

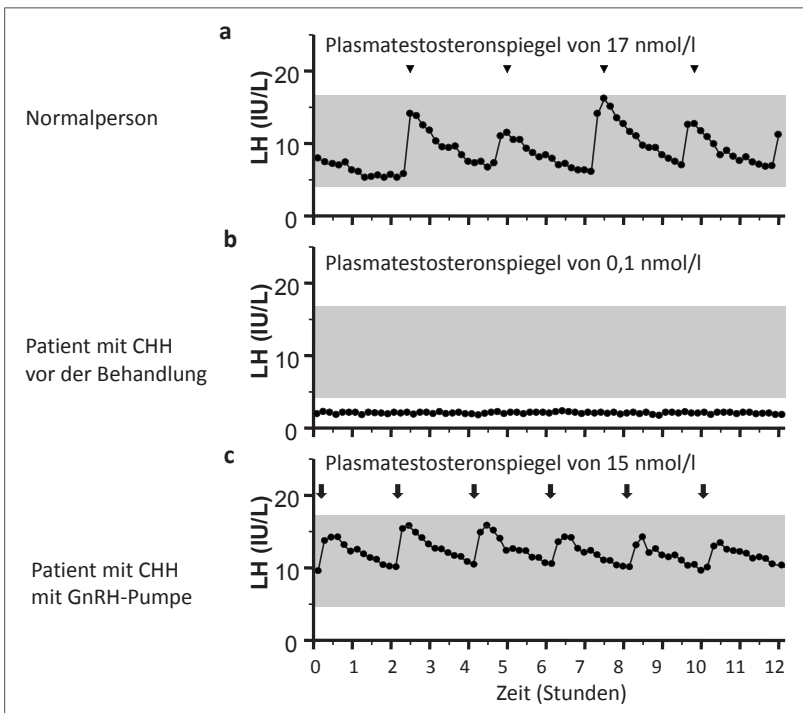


Abbildung 2: LH-Puls-Messung. Blutentnahmen alle 10 min, während 12 Std. bei einer Normalperson (a), bei einem Patienten mit CHH vor und nach der Behandlung mit GnRH-Pumpe (b, c).

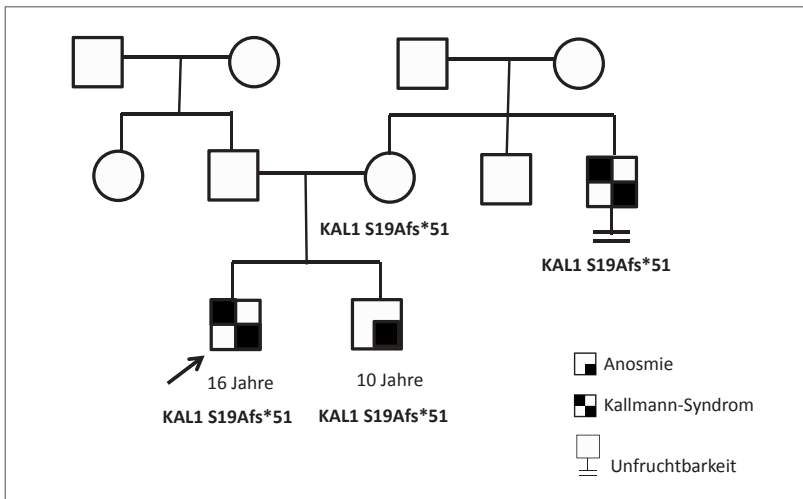


Abbildung 3: Stammbaum des Patienten mit Kallmann-Syndrom.

tionen möglich (DAX1, PC1, LEPR, LEP, GPR54, KISS1, FGFR1, TACR3, TAC3, GNRH1 und GNRHR). Diese Gene sind an der Homöostase und Sekretion/Wirkung von GnRH beteiligt. In über 50% der Fälle konnte bis heute keine genetische Ursache festgestellt werden. Obwohl die genetische Vererbung bei CHH/Kallmann-Syndrom nach den mendelschen Regeln erfolgt, können mehrere mutierte Gene bei einem Patienten auftreten, was erklärt, weshalb der Phänotyp bei einigen Betroffenen stark ausgeprägt ist (oligogene Vererbung) [5]. Einige mutierte Gene sind nicht

nur mit CHH, sondern auch mit anderen Anomalien assoziiert (z.B. Mutationen auf dem Gen SOX10, die oft bei CHH mit sensorischer Schwerhörigkeit auftreten). Die phänotypischen Konstellationen dienen uns als Hilfestellung für die Molekulardiagnostik (Abb. 1).

Diagnosestellung

Bei einem klinischen Verdacht auf CHH sollte eine Blutuntersuchung durchgeführt werden. Durch diese kann ein hypogonadotroper Hypogonadismus (Testosteronwert <3,5 nmol/l) mit niedrigen oder inadäquat normalen LH- und FSH-Werten festgestellt werden. GnRH hat eine kurze Halbwertszeit und ist im Blut nicht nachweisbar. Der GnRH-Puls tritt jedoch synchron mit dem LH-Puls auf. Daher kann anhand des letzteren indirekt der GnRH-Wert des Menschen bestimmt werden. In klinischen Versuchen kann die Stärke des GnRH-Mangels anhand verschiedener LH-Sekretionsprofile ermittelt werden (Abb. 2b). Der Inhibin-B-Wert ist häufig verringert, die anderen Hypophysenachsen sind jedoch normal. Ein MRT des Hypothalamus- und Hypophysenbereichs ist indiziert, um die Riechkolben zu analysieren und so eine Agenesie oder Hypoplasie auszuschliessen, wie sie beim Kallman-Syndrom häufig vorkommt. Des Weiteren sind die Bogengänge des Innenohrs zu prüfen, die beim CHARGE-Syndrom Anomalien aufweisen. Auch ein Geruchstest sollte durchgeführt werden, da 50% der Patienten mit Anosmie angeben, ein normales Geruchsempfinden zu haben.

Molekulardiagnostik

Die Identifizierung der Mutation, welche die Ursache für den CHH darstellt, hat folgende Vorteile:

- 1) Die Bestätigung der Diagnose und die Ätiologiebestimmung,
- 2) eine frühzeitigere Behandlung durch die Unterscheidung der Erkrankung von einer einfachen verzögerten Pubertät,
- 3) die Identifikation von CHH bei Familienmitgliedern und der Beginn einer frühzeitigen Behandlung während der Pubertät sowie
- 4) eine genetische Beratung vor der Zeugung eines Kindes.

Es gibt zahlreiche Gene (~20), bei denen ein Zusammenhang mit CHH bekannt ist, weshalb wir empfehlen, bei der Diagnostik den klinischen Anzeichen entsprechend in Etappen vorzugehen (Abb. 1). Die Durchführung der Molekulardiagnostik bei CHH ist im *Laboratoire de Diagnostic des Maladies Génétiques Endocriniennes* (LDMGE, Diagnoselabor für genetisch bedingte endokrinologische Erkrankungen) der Abteilung für

Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus des CHUV möglich. Mittels klinischer Forschung können anhand von Exom-Sequenzierung möglicherweise noch weitere Gene identifiziert werden.

Therapie

Die Wahl der Therapie hängt vom therapeutischen Ziel ab:

- Entwicklung oder Aufrechterhaltung sekundärer Geschlechtsmerkmale (Pubertätsinduktion);
- Fruchtbarkeitsbehandlung;
- Aufrechterhaltung einer normalen Knochen-/Muskelmasse, Sexualfunktion und des allgemeinen Wohlbefindens.

Zur Entwicklung oder Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale (insbesondere bei Jugendlichen oder Erwachsenen ohne Kinderwunsch) ist eine Testosteronsubstitutionsbehandlung indiziert. Therapieoptionen sind die Applikation eines Testosterongels oder die intramuskuläre Injektion eines Langzeit-Testosteronpräparats (Tab. 3). Dabei ist die Dosis schrittweise zu erhöhen, um Nebenwirkungen (Libidoschwankungen usw.) zu vermeiden.

Patienten mit CHH haben unreife und im Allgemeinen kleine Hoden mit Azoospermie. Die Testosteronbehandlung unterstützt zwar die Virilisierung, wirkt sich jedoch nicht auf die Spermatogenese aus. Mit Hilfe einer adäquaten Induktionstherapie (gonadotrope Hormone oder GnRH-Pumpe) ist eine Hodenentwicklung häufig möglich, und in 80% der Fälle kann Fruchtbarkeit erzielt werden. Die Behandlung kann in speziellen Fachzentren begonnen werden (Abb. 2c).

Prognose

Kongenitaler GnRH-Mangel ist in 10 bis 20% der Fälle reversibel [6]. Das heisst, dass eine Patientensubgruppe auch nach Beendigung der Hormontherapie eine normale Gonadenachse mit normalem Plasmatestosteronspiegel und Spermatogenese beibehält. Aus diesem Grund empfehlen wir bei Patienten mit kongenitalem GnRH-Mangel jedes Jahr bzw. alle zwei Jahre eine Therapiepause, während der Testosteronspiegel und Gonadotropinwerte bestimmt werden. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass die Gonadenachse von Patienten, deren GnRH-Mangel therapiert wurde, auch weiterhin störungsanfällig ist und in Stresssituationen erneut Mangelerscheinungen auftreten können.

Zurück zu unserem Patienten

Der Patient wies eine fehlende Pubertätsentwicklung mit Anosmie und isoliertem hypogonadotropem Hypogonadismus auf. Das Schädel-MRT war, mit Ausnahme der fehlenden Riechkolben, unauffällig. Die klinische Diagnose lautete Kallmann-Syndrom. Unter den assoziierten klinischen Anzeichen stellten wir Synkinesien fest. Die Familienanamnese ergab, dass ein Onkel mütterlicherseits am Kallmann-Syndrom leidet. Der Patient hat einen zehnjährigen Bruder mit Anosmie (Abb. 3). Dies bestätigte eine x-chromosomal-rezessive Vererbung, und das Auftreten von Synkinesien bei einem Patienten mit Kallmann-Syndrom liess eine Mutation des KAL-1-Gens vermuten. Bei der Sequenzierung wurde die Deletion von zehn Basenpaaren in Exon 1 (S19Afs*51) festgestellt, was auf die Erkrankung hinwies. Onkel und Bruder waren Träger derselben Mutation. Die Mutter war in Bezug auf die Mutation heterozygotisch, wodurch sie als «asymptomatische Trägerin» fungiert. Nach einer progressiv gesteigerten Substitutionsbehandlung mit Testoviron® entwickelte der Patient eine zunehmende Virilisierung, eine Steigerung der Libido, Erektionen, einen Stimmbruch, ein beschleunigtes Körperwachstum sowie eine Zunahme der Muskelmasse. Da auch sein Bruder Träger der KAL-1-Mutation war, wurde bei diesem eine Pubertätsinduktion im Alter von zwölf Jahren geplant, um seine Behandlung zu optimieren.

Finanzierung / Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *International journal of clinical practice*. Jul 2006;60(7):762–769.
- 2 Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. Jul 17–23 2004;364(9430):273–283.
- 3 Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C, Ross JL. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (Klinefelter) syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Sep 2005;90(9):5041–5046.
- 4 Sciarano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI, et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Human reproduction*. Sep 2009;24(9):2353–2360.
- 5 Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Aug 24 2010;107(34):15140–15144.
- 6 Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The New England journal of medicine*. Aug 30 2007;357(9):863–873.

Korrespondenz:
Professor
Dr. med. Nelly Pitteloud
Cheffe de Service
Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
nelly.pitteloud[at]chuv.ch