

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux masculins, quelles données récentes ?

Male congenital hypogonadotropic hypogonadisms, any new recent data?

N. El Ansari

Reçu le 10 janvier 2011 ; accepté le 9 mars 2011
© SALF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) sont un ensemble très hétérogène d'affections résultant d'un défaut de sécrétion des gonadotrophines hypophysaires en rapport avec un défaut de migration des neurones à GnRH ou secondaires à des anomalies organiques ou fonctionnelles de la commande hypothalamohypophysaire. Le déficit gonadotrope reste une cause rare d'hypogonadisme avec une prévalence mal précisée estimée à 1/5 000, il est responsable de manifestations cliniques en rapport avec la baisse de testostérone circulante variable en fonction de l'âge de leur expression. La classification des HHC, basée sur l'existence ou non d'anosmie, s'est enrichie ces deux dernières décennies par la découverte de nombreux gènes impliqués dans le développement et le fonctionnement de l'axe gonadotrope ; cela a permis de mieux préciser les HHC et de proposer le conseil génétique dans les formes dominantes. Le but de ce travail est de faire le point sur les nouvelles connaissances qui ont permis de mieux préciser la physiopathologie et le cadre nosologique des HHC. *Pour citer cette revue : Andrologie 21 (2011).*

Mots clés Hypogonadisme hypogonadotrophique · Axe gonadotrope · Déficit congénital

Abstract Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is a very heterogeneous group of disorders resulting from a deficiency of pituitary gonadotropin secretion that is related to defective migration of GnRH neurons or dysfunction of pituitary or hypothalamic system. Gonadotropin deficiency remains a rare cause of hypogonadism; its prevalence is not definitely established and is thought to be about

1/5,000. It is responsible for clinical symptoms that are related to low testosterone levels. The classification of CHH which was previously based on presence of or lack of anosmia has been enriched in the last two decades by the discovery of many genes involved. This allowed a better understanding of CHH and led to new approaches regarding genetic counselling. *To cite this journal: Andrologie 21 (2011).*

Keywords Hypogonadotropic hypogonadism · Gonadotropic axis · Congenital defect

Épidémiologie

La prévalence de l'hypogonadisme chez l'homme adulte est estimée à un cas sur 200 et celle de l'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC) est évaluée à près d'un cas sur 5 000 ; elle est la mieux précisée pour le syndrome de Kallmann-De Morsier (SK) qui est la cause la plus fréquente d'HHC qui affecterait près d'un homme sur 8 000 et d'une femme sur 40 000 à 70 000.

Présentation clinique

Les manifestations cliniques sont variables en fonction de l'âge du patient et de la profondeur du déficit ; le diagnostic est rarement porté précocement en milieu pédiatrique devant l'existence d'un micropénis ou d'une cryptorchidie uni- ou bilatérale [1]. Il est le plus souvent évoqué à l'occasion d'un retard pubertaire sans retard statural, plutôt associée à une grande taille, une pilosité pubienne d'origine surrénalienne est souvent présente.

Le retard pubertaire simple est toutefois un diagnostic différentiel important à considérer chez le garçon à l'âge de la puberté ; le tableau clinique est celui d'un retard staturopondéral sans éléments cliniques orientant vers un HHC (cryptorchidie ou micropénis) [2].

N. El Ansari (✉)
Hôpital Ibn-Tofail, CHU Mohammed-VI, Marrakech, Maroc
e-mail : elansarinawal@yahoo.fr

Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech,
université Caddi-Ayad de Marrakech, Maroc

Le diagnostic peut être tardif, à l'âge adulte, devant un tableau de virilisation incomplète ou dans le cadre d'un bilan d'infertilité ; il est important de noter le faible volume testiculaire qui est habituel de l'HHC, mais qui peut parfois être proche de la normale dans les formes partielles [3].

D'autres manifestations cliniques orienteront vers le caractère congénital du déficit ou feront partie d'un syndrome endocrinien ou polymalformatif associé à l'HHC, elles seront traitées plus loin.

Exploration hormonale de l'axe gonadotrope

À la naissance, l'absence du pic physiologique du taux des gonadotrophines, de la testostérone plasmatique et de l'inhibine B ainsi que la non-stimulation des gonadotrophines sous GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*) est notée en cas d'HHC [4 – 6].

Plus tard chez l'adolescent et chez l'adulte, le diagnostic biologique est aisé devant une concentration plasmatique de testostérone basse (inférieure à 1 ng/ml) associée à une valeur basse ou normale (inadaptée) de FSH (hormone folliculostimulante) et de LH (hormone lutéinisante) ; un taux bas d'inhibine B est également noté, témoignant de la profondeur du déficit gonadotrope.

La place du test à GnRH dans le diagnostic des HHC est très discutée. Il consiste à injecter 100 µg de GnRH exogène en intraveineux en s'attendant à une non-élévation de la FSH et de la LH ; cependant, on observe une réponse positive, voire exagérée dans les formes partielles ou en cas d'origine hypothalamique, alors qu'elle est très faible dans les formes complètes. Ce test sert à évaluer la profondeur du déficit gonadotrope plutôt qu'à en faire le diagnostic [7].

Une exploration de l'ensemble des axes hypophysaires est systématique afin de ne pas méconnaître un déficit anté-hypophysaire associé.

Classification des HHC

L'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH) est un déficit de la fonction gonadique endocrine et exocrine, secondaire à une anomalie de sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Les formes congénitales ont été initialement classées par De Morsier et Kallmann en SK [8] lorsque l'hypogonadisme est associé à l'anosmie et en HH idiopathique en l'absence d'anosmie.

Les progrès de la génétique moléculaire ont permis d'identifier des mutations de nombreux gènes impliqués dans le fonctionnement de l'axe gonadotrope et de mieux préciser les HHC ; toutefois, il est considéré que l'atteinte génétique est précisée dans seulement 30 % des cas d'HHC, les autres gènes impliqués étant non encore identifiés [9].

Les connaissances actuelles permettent de classer schématiquement les déficits gonadotropes congénitaux en trois grands groupes : les HH associés à une atteinte neurologique ou neurosensorielle, les HH associés à un syndrome endocrinien et enfin les HH isolés ne comportant aucune anomalie phénotypique.

HH associés à une atteinte neurologique ou neurosensorielle

Syndrome de Kallmann-De Morsier (SK)

Le SK est une maladie génétique associant un HH à une anosmie ou hyposmie ; l'hypogonadisme est en rapport avec une carence en GnRH, et le trouble de l'odorat à une aplasie ou une hypoplasie des bulbes et des voies olfactives.

Le premier cas mondial d'hypogonadisme associé à une anosmie est rapporté par Maestre de San Juan en 1856 ; cette association fut confirmée par Kallmann et al. en 1944 et De Morsier dix ans plus tard [8].

Description clinique

Les signes généraux d'hypogonadisme sont identiques aux autres étiologies d'HH associant une absence ou un faible développement des caractères sexuels secondaires avec une hypotrophie testiculaire ; d'autres manifestations cliniques sont associées, et l'hétérogénéité clinique est en rapport avec la variabilité des gènes impliqués.

- Atteinte de l'olfaction

Il s'agit d'une anomalie caractéristique du SK qui suffit à le définir en présence d'un HH. Elle doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire, car rarement rapportée spontanément par le patient ; sa confirmation par un test de perception d'odeurs ou olfactométrie est essentielle. L'olfaction est affectée à des degrés variables, allant d'une légère hyposmie à une anosmie mais peut être strictement normale dans certains cas exceptionnels de SK [10].

L'IRM hypothalamohypophysaire et des bulbes olfactifs reste l'examen radiologique de première intention dans l'étude morphologique du SK ; c'est en 1987 que la première étude du SK en IRM fut publiée [11]. De nombreuses autres études ont été réalisées depuis, avec des résultats similaires consistant en une atrophie ou une absence des bulbes olfactifs alors que l'aspect des sillons olfactifs est variable [12,13].

- Mouvements en miroir ou syncinésies d'imitation

Les mouvements en miroir ou syncinésies d'imitation font partie des manifestations neurologiques les plus

fréquemment associées au SK. Il s'agit de mouvements involontaires qui surviennent au niveau d'un membre supérieur lors de la mobilisation intentionnée du membre controlatéral ; mais la possible régression de ce signe à l'âge adulte rend le diagnostic difficile et nécessite un interrogatoire précis.

Plusieurs études électrophysiologiques se sont intéressées aux syncinésies d'imitation observées dans le SK [14]. Les hypothèses proposées sont les anomalies des voies corticospinales ipsilatérales et l'anomalie de fonctionnement des fibres nerveuses inhibitrices au niveau du corps calleux.

- Anomalies rénales et urologiques

L'agénésie rénale est l'anomalie des voies urinaires la plus commune et la plus sévère. Elle est considérée comme le résultat d'une absence de formation rénale, mais pourrait correspondre à une régression pré- ou postnatale d'une malformation rénale telle la dysplasie kystique qui évolue en général vers l'involution [15].

D'autres anomalies urologiques sont décrites dans la littérature tels un reflux vésico-urétéral, une hydronéphrose ou une duplication des voies urinaires.

- Autres anomalies phénotypiques

De multiples autres anomalies phénotypiques sont décrites dans le SK : des anomalies neurosensorielles telles qu'une surdité uni- ou bilatérale, un ptosis, un strabisme et des anomalies de la ligne médiane telles qu'une fente palatine, un palais ogival, une déviation de la cloison nasale et des anomalies dentaires.

Aspect génétique

En dehors des cas sporadiques dont la fréquence ressort dans de nombreuses études [10], trois modes de transmission sont décrits pour les formes familiales [16].

Transmission liée au chromosome X

En 1991, le gène *KAL1* qui code pour une glycoprotéine de la matrice extracellulaire (l'anosmine-1), et localisé dans le bras court du chromosome X (Xp22.3), est identifié comme responsable de la forme liée au chromosome X.

De multiples délétions et mutations ponctuelles ont été identifiées, elles sont caractérisées par leur grande hétérogénéité et sont réparties sur les différentes régions codantes pour l'anosmine-1 [17].

Cette glycoprotéine intervient dans la migration des neurones à GnRH qui se fait en association avec les neurones olfactifs dès la sixième semaine du développement embryonnaire chez le fœtus humain ; elle est retrouvée au niveau des bulbes olfactifs, ce qui l'implique dans leurs pre-

mières étapes de morphogenèse et dans le trajet de migration intracérébrale [18].

Le phénotype associé à la mutation de *KAL1* semble plus sévère comme le démontrent Salenave et al. dans leur étude comparative chez 39 patients masculins porteurs du SK ; à la mutation *KAL1* s'associent de manière significativement plus fréquente la cryptorchidie, un plus faible volume testiculaire, les syncinésies d'imitation et l'agénésie rénale [3].

Transmission dominante

- Le gène *KAL2*, porté par le chromosome 8 (8p11-p12), est responsable d'une des formes de SK à transmission dominante. Il code pour le FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*), récepteur membranaire qui intervient dans la signalisation de nombreuses protéines.

Les études expérimentales démontrent l'anomalie dans l'étape initiale de morphogenèse des bulbes olfactifs alors que le contact axonal a lieu en cas de déficit de FGFR1 [19].

L'expression clinique dans la mutation du gène *KAL2* présente des points de différence par rapport à la mutation de *KAL1* : l'hypogonadisme semble moins profond avec la possibilité d'une puberté normale associée à une testostéronémie et un taux de gonadotrophines normaux ; il est par ailleurs noté une plus grande fréquence des anomalies de la ligne médiane [3]. L'expression phénotypique peut également varier au sein d'une même famille comme le décrivent Pitteloud et al. chez un patient dont deux apparentés porteurs de la mutation présentent un simple retard pubertaire pour l'un et une anosmie isolée pour le second [20].

- Les gènes *KAL3* et *KAL4* : récemment identifiés en 2006 [21], ils codent respectivement le récepteur de la prokinéticine 2 (PROKR2) et la prokinéticine 2 (PROK2) qui interviendraient dans la fonction de l'anosmine-1 et du FGFR1. Il semblerait que les mutations de PROKR2 et de PROK2 soient plutôt responsables de formes autosomiques récessives comme en témoigne la grande fréquence des formes asymptomatiques en cas d'atteinte monoallélique, alors que l'HH a été décrit initialement chez des sujets avec mutation monoallélique de PROKR2 et de PROK2 [22]. En comparant l'aspect phénotypique de 55 patients porteurs de la mutation PROKR2 et PROK2, Sarfati et al. ont noté que les hommes porteurs d'une atteinte bi-allélique présentent un phénotype plus sévère que ceux portant l'atteinte monoallélique [23].
- Le gène *NELF* (*nasal embryonic LHRH factor*) intervient dans la migration des neurones olfactifs et à GnRH [24], sa mutation a été notée chez un patient présentant un HH et une anosmie [25].
- Le gène *FGF8* : le *FGF8* est un ligand du FGFR1, et le défaut de signalisation de FGF8 altère à la fois les neurones à GnRH et les neurones olfactifs. Des mutations de

FGF8 ont été documentées par Falardeau et al., chez l'homme et la souris, avec des phénotypes très variables sur le plan gonadique et olfactométrique, allant de l'hypogonadisme partiel au déficit gonadotrope complet et de la normosmie à l'anosmie [26]. Deux mutations ont été récemment décrites (PR127X) chez une patiente porteuse d'un SK et (PR129X) chez une autre patiente normosmique [27].

- Mutation de *WDR11* : cinq mutations hétérozygotes *missense* ont été décrites pour ce gène qui intervient dans le développement des neurones olfactifs à la fois chez des patients porteurs d'un SK et d'un HH isolé [28].

Il est important de préciser que la description de ces nouvelles mutations dans le SK a révélé la très grande diversité dans l'expression phénotypique de ce syndrome. C'est ainsi que pour les mutations de *FGFR1*, *FGF8*, *PROK2* et *PROKR2*, on peut noter une normosmie et qu'inversement pour des apparentés porteurs d'une même mutation, l'anosmie peut être isolée sans déficit gonadotrope associé [29].

Une autre notion très intéressante est celle de la possible réversibilité du déficit gonadotrope dans le cadre du SK. Cette situation a été décrite initialement pour la mutation de *FGFR1* [20]. Le premier cas de réversibilité pour la mutation du gène *KAL1* n'a été noté qu'en 2007 : le patient a présenté un développement des caractères sexuels secondaires et du volume testiculaire après une observance irrégulière, puis arrêt de l'androgénothérapie substitutive, avec restauration de la fertilité et survenue d'une grossesse chez la conjointe [30].

Cela suggère la nécessité de réexplorer les patients après interruption de traitement substitutif afin d'évaluer le potentiel réversible de l'hypogonadisme. Un modèle de transmission digénique ou oligogénique a été récemment décrit dans le cadre du SK. Il permet une meilleure compréhension de la pathologie et de sa diversité phénotypique : des associations sont ainsi reconnues pour *KAL1* et *PROKR2*, *FGFR1* et *NELF*, *FGFR1* et *FGF8* et *PROK2* et *PROKR2* ; une interaction digénique est également notée pour *FGFR1* et *GnRHR* [29].

Syndrome de Willi-Prader

Il est lié à une anomalie du bras long du chromosome 15 et survient en cas de perte du matériel chromosomique d'origine paternelle ; il associe une hypotonie centrale, une obésité, une petite taille avec déficit en GH, un syndrome dysmorphique avec retard intellectuel et un HH dont le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé mais qui pourrait avoir une origine hypothalamique [31].

Syndrome de Laurence-Moon et syndrome de Bardet-Biedl

Il s'agit de deux syndromes très hétérogènes sur le plan génétique, certains gènes sont actuellement identifiés pour

le syndrome de Bardet-Biedl [32]. Cliniquement, ils ont en commun une rétinite pigmentaire, un retard mental, une obésité et l'HH qui est en second plan. Dans le premier syndrome, les patients sont atteints d'une paraplégie et présentent une polydactylie dans le second.

Le syndrome Charge (*coloboma-heart defect-atresia choanae-retarded growth-genital hypoplasia-ear anomalies*)

Ce syndrome polymalformatif associe un colobome, un retard de croissance, des malformations génitales et cardiaques et des anomalies de l'oreille qui sont à rechercher, car elles ont pour intérêt d'orienter vers le diagnostic (surdité, anomalies des canaux semi-circulaires, dysmorphie des oreilles) [33]. Ce syndrome est en rapport avec une mutation du gène codant pour le *CHD7* (*chromodomain helicase DNA binding protein*). Un HH et une anosmie sont également retrouvés comme pour le SK ; une recherche de la mutation *CHD7* a été effectuée chez 36 patients porteurs d'un SK, et 20 patients avec un HH normosmique pour lesquels les mutations des gènes *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2* et *PROKR2* ont été exclues : trois nouvelles mutations ont été retrouvées parmi ces 20 patients [34].

Syndrome de Gordon-Holmes

Il associe une ataxie spinocérébelleuse autosomale récessive au déficit gonadotrope et reste non défini au plan génétique [35].

Mutations de *SOX2* (*sry related HMG box gene 2*)

Les mutations du facteur transcriptionnel *SOX2*, impliqué dans le développement et le fonctionnement hypothalamo-hypophysaire, réalisent des tableaux d'HH avec hypoplasie hypophysaire, insuffisance antéhypophysaire et atteinte oculaire ainsi que d'autres anomalies neurosensorielles [36].

HH associés à une pathologie endocrinienne

En fait, dans cette catégorie, le déficit gonadotrope ne constitue qu'un élément du syndrome endocrinien dont il fait partie. On retrouve les anomalies qui suivent.

Anomalies des gènes codant pour la leptine et son récepteur

La leptine est une hormone peptidique produite par les adipocytes. Elle agit, par l'intermédiaire d'un récepteur appartenant à la famille des cytokines, sur la masse grasse par un effet hypothalamique anorexigène ; elle interviendrait

également sur la régulation de la GnRH par l'intermédiaire des kisspeptines.

Une mutation inactivatrice du gène de la leptine ou de son récepteur s'accompagne d'une obésité sévère associée à un HH [37]. L'administration de leptine chez des modèles animaux mutants pour le gène de la leptine restaure leur fertilité [38,39].

Anomalie de la prohormone convertase-1 (PC-1)

La PC-1 (gène *PCSK1*) contrôle les modifications posttranscriptionnelles de prohormones, sa mutation a été notée chez un patient en présence d'une obésité et d'un hypocorticisme [40].

Anomalie de DAX-1

L'atteinte de la protéine DAX-1 est associée à une hypoplasie congénitale des surrénales se déclarant généralement les premières années de la vie par une insuffisance surrénalienne aiguë. La protéine DAX-1 (gène *NROB1*) agit comme un facteur de transcription à action inhibitrice, son rôle dans la différenciation surrénalienne et gonadique reste obscur [41].

Cette atteinte est responsable d'une atteinte sertolienne exocrine affectant la spermatogenèse et sans rapport avec l'HH [42].

Anomalies du développement antéhypophysaire

Plusieurs facteurs de transcription intervenant dans le développement de la glande hypophysaire sont reconnus à ce jour : PROP1 (*prophet of pit 1*), LHX3 (*lim homeodomain gene 3*), LHX4 (*lim homeodomain gene 4*), HESX1, SOX2, SOX3...

Des mutations homozygotes ou hétérozygotes de ces facteurs ont été décrites comme responsables d'un HH associé à un déficit antéhypophysaire partiel pouvant aller jusqu'au panhypopituitarisme [43–45].

HH isolés

Le déficit gonadotrope n'est dans ce cas associé à aucune autre manifestation clinique, il comprend les mutations ci-après.

Mutation du gène de la GnRH et du récepteur de la GnRH

La mutation du gène de la GnRH était initialement notée chez la souris [46]. L'identification d'une mutation dans l'espèce humaine n'a été décrite que très récemment chez deux sujets d'une même famille présentant un HH sans anosmie [47] et chez quatre patients présentant un HH dont l'un présente un déficit profond avec micropénis et cryptorchidie

bilatérale [48]. De nombreuses mutations du récepteur de la GnRH sont quant à elles décrites pour l'homme depuis 1997 [49,50]; ces mutations aboutissent à un déficit plus ou moins complet de la fonction gonadotrope, pouvant réaliser le tableau d'eunuque fertile en cas de déficit partiel.

Mutation de GPR54

Le gène *KISS1R* code pour la protéine GPR54 qui est un récepteur à sept domaines transmembranaires, correspondant au récepteur de la kisspeptine 1-54, produite par un groupe de neurones hypothalamiques. L'intégrité du système kisspeptine–GPR54 est nécessaire au développement pubertaire par son action sur la libération pulsatile de la GnRH au niveau du sang porte-hypothalamo-hypophysaire.

La mutation de ce gène est retrouvée dans certains cas familiaux d'HH sans anosmie associée [51].

Mutation des sous-unités β -FSH et -LH

Les mutations sur des gènes codant pour la LH réalisent des tableaux d'HHC qui semblent moins importants chez l'homme que chez la femme et s'associent à des altérations plus ou moins sévères de la spermatogenèse [52]. Il a été décrit un cas de mutation de β -LH associée à une spermatogenèse conservée pouvant être expliquée par l'existence d'une faible activité résiduelle de LH, responsable d'une production de testostérone locale compatible avec une spermatogenèse normale [53].

La FSH joue un rôle essentiel dans la fonction gonadique exocrine notamment dans l'initiation de la spermatogenèse et son maintien. La mutation de la β -FSH est associée chez l'homme à des degrés variables d'altération de la spermatogenèse mais avec une possible conservation de la fertilité [54]. La mutation inactivatrice du récepteur de la FSH associée quant à elle à des oligoasthénospermies [55].

Mutation de TAC3 et TACR3

Les mutations de TAC3 et TACR3 qui codent respectivement pour la neurokinine B (NKB) et son récepteur (NKBR) ont été récemment rapportées dans quelques rares cas d'HHC. Ces nouvelles mutations témoignent du rôle clé joué par la NKB, substance exprimée au niveau des neurones hypothalamiques, dans la régulation de la sécrétion de la GnRH [56].

Grâce à ces connaissances récentes, le fonctionnement de la GnRH et son caractère pulsatile sont mieux cernés, avec notamment la description de la perte de fonction de la NKB et de la kisspeptine.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Young J, Shaison G (1998) Hypogonadisme hypogonadotrophique : données récentes. *Rev Fr Endocrinol Clin Nutr Metab* 39:15–33
- Sedlemeyer IL, Palmer MR (2002) Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1613–20
- Salenave S, Chanson P, Bry H, et al (2008) Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 93:758–63
- Crowley WF Jr, Filicori M, Spratt DI, et al (1985) The physiology of gonadotropin-releasing hormone secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res* 41:473–531
- Chabbert Buffet N, Bouchard P (1999) Physiologie de l'axe gonadotrope. *Rev Pract* 49:1270–6
- Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE (2000) A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4905–7
- Delamarre van de Wall HA (2004) Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism diagnostic and therapeutic aspects. *Eur J Endocrinol* 151:89–94
- Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE (1944) The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Mental Deficiency XLVIII*: 203–36
- Dodé C, Hardelin JP (2010) Syndrome de Kallmann-De Morsier : génétique clinique. *Ann Endocrinol* 71:149–57
- Sato N, Katsumata N, Kagami M, et al (2004). Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1 or KAL 2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1079–88
- Klingmuller D, Dewes W, Krahe T, et al (1987) Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypothalamic hypogonadism (Kallmann syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 65:581–4
- Aiba T, Inoue Y, Matsumoto K, et al (2004) Magnetic resonance imaging for diagnosis of congenital anosmia. *Acta Otolaryngol Suppl* 554:50–4
- Quinton R, Duke VM, De Zoysa PA, et al (1996) The neuro-radiology of Kallmann's syndrome: a genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3010–7
- Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA, et al (2001) Physiological tremor in human subjects with X-linked Kallmann's syndrome and mirror movements. *J Physiol* 530:551–63
- Sukthar S, Watson AR (2000) Unilateral multicystic dysplastic kidney disease, defining the natural history. *Acta Paediatr* 89: 811–3
- El Ansari N (2008) Le syndrome de Kallmann-De Morsier, aspect génétique. *Andrologie* 18:127–30
- Hardelin JP, Levilliers J, Blanchard S, et al (1993) Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Hum Mol Genet* 2:373–7
- Dodé C, Hardelin JP (2004) Syndrome de Kallmann-De Morsier, insuffisance de signalisation par les FGF. *Med Sci* 20:8–9
- Hébert JM, Lin M, Partanen J, et al (2003) FGF signaling through FGFR1 is required for olfactory bulb morphogenesis. *Development* 130:1101–11
- Pitteloud N, James S, Astrid U, et al (2005) Reversible Kallmann Syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1317–22
- Dodé C, Teixeira L, Levilliers J, et al (2006) Kallmann syndrome: mutation in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PloS Genet* 10:1648–52
- Abreu A, Trarbach EB, de Castro M, et al (2008) Loss-of-function mutations in the genes encoding prokineticin-2 or prokineticin receptor-2 cause autosomal recessive Kallmann syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 10:4113–8
- Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, et al (2010) A Comparative phenotypic study of Kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin-2 or prokineticin receptor-2 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 95:659–69
- Xu N, Bhagavath B, Kim HG, et al (2010) NELF is a nuclear protein involved in hypothalamic GnRH neuronal migration. *Mol Cell Endocrinol* 19:47–55
- Miura K, Acierno Jr JS, Seminara SB, et al (2004) 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* 49:265–8
- Falardeau J, Chung CJ, Beenken A, et al (2008) Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 118:2822–31
- Trarbach EB, Abreu AP, Silveira LF, et al (2010) Nonsense mutations in FGF8 gene causing different degrees of human gonadotropin-releasing deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3491–6
- Kim HG, Ahn JW, Kurth I, 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* 87:465–79
- Semple RK, Topaloglu AK (2010) The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism—novel insights and new questions. *Clin Endocrinol* 72:427–35
- Ribeiro RS, Vieira T, Abucham J (2007) Reversible Kallmann syndrome: report of the first case with a KAL1 mutation and literature review. *Eur J Endocrinol* 156:285–90
- Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC, et al (2001) Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endoc Rev* 22:787–99
- Janssen S, Ramaswami G, Davis EE, et al (2011) Mutation analysis in Bardet-Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. *Hum Genet* 129:79–90
- Zentner GE, Layman WS, Martin DM, et al (2010) Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in Charge syndrome. *Am J Med Genet* 152A:674–86
- Jogmans MC, Van Ravenswaaij-Arts CMA, Pitteloud N, et al (2009) CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome – the clinical overlap with Charge syndrome. *Clin Genet* 75:65–71
- Quinton R, Barnett P, Coskeran P, et al (1999) Gordon Holmes spinocerebellar ataxia: a gonadotrophin deficiency syndrome resistant to treatment with pulsatile gonadotrophin-releasing hormone. *Clin Endocrinol* 51:525–9
- Kelberman D, Rizzoti K, Avilion A, et al (2006) Mutations within SOX2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *J Clin Invest* 116:2442–55
- Strobel A, Issad T, Camoin L, et al (1998) A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 18:213–5
- Chehab FF, Lim ME, Lu R (1996) Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 12:318–20
- Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, et al (2007) Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 356:237–47

40. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, et al (1997) Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 16:303–6
41. Lalli E, Bardoni B, Zazopoulos E, et al (1997) Transcriptional silencing domain in DAX-1 whose mutation causes adrenal hypoplasia congenita. *Mol Endocrinol* 11:1950–60
42. Mantovani G, Ozisik G, Achermann JC, et al (2002) Hypogonadotropic hypogonadism as a presenting feature of late onset X linked adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 87:44–8
43. Reynaud R, Barlier A, Valette Kasic S, et al (2005) An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel PROP1 gene mutant truncated in the transactivation domain. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4880–7
44. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, et al (2007) A novel missense mutation (P366T) of the LHX4 causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr J* 54:637–41
45. Reynaud R, Guedan M, Saveanu A, et al (2006) Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3329–36
46. Mason AJ, Pitts SL, Nikolics K, et al (1986) The hypogonadal mouse: reproductive functions restored by gene therapy. *Science* 234:1372–8
47. Bouligand J, Ghervan C, Tello J, et al (2008) Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 Mutation. *J Clin Invest* 118: 2822–2
48. Chana YM, De Guillebona A, Lang-Muritanoc M (2009) GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci* 106:11703–8
49. De Roux N, Young J, Misrahi M, et al (1997) A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 337:1597
50. Bhagavath B, Ozata M, Ozdemir IC, et al (2005) The prevalence of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in a large cohort of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 84:951–7
51. Lafranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, 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* 153:845–52
52. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, et al (2007) Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med* 357:897–904
53. Achard C, Courtillot C, Lahuna O, et al (2009) Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone. *N Engl J Med* 361:1856–63
54. Layman LC, McDonough PG (2000) Mutations of follicle stimulating hormone-beta and its receptor in human and mouse: genotype/phenotype. *Mol Cell Endocrinol* 161:9–17
55. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, et al (1997) Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 15:205–6
56. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, et al (2009) TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 41:269–70