

IL DEFICIT CONGENITO DI GnRH: NUOVI CONCETTI SU CLASSIFICAZIONE, PATOGENESI E POSSIBILE RECUPERO FUNZIONALE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

Definizione ed epidemiologia

L'ipogonadismo centrale isolato è una malattia causata da un'insufficiente stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) da parte del GnRH, il neuro-ormone ipotalamico che determina il rilascio delle gonadotropine. Questa forma di ipogonadismo viene anche chiamata Ipogonadismo Ipogonadotropo Idiopatico (IHH). L'IHH può essere sia congenito che acquisito ed essere secondario a forme ipotalamiche o ipofisarie. L'IHH isolato è una patologia rara (incidenza: 1/8.000 M, 1/40.000 F). Può essere associato a senso dell'olfatto normale (IHH normo-osmico, nIHH) o deficitario (sindrome di Kallmann, KS).

Clinica

I **maschi** affetti mostrano scarsa androgenizzazione, mancata crescita in epoca peri-puberale, talora micropene e criptorchidismo già in epoca neonatale, indici di un'alterata attivazione dell'asse HPG già durante lo sviluppo prenatale.

Le **femmine** presentano amenorrea primaria e ritardo della crescita.

In **entrambi i sessi** possono essere presenti anche altre manifestazioni aggiuntive:

- neurologiche: difetti visivi, uditivi, olfattivi o sincinesie bimanuali;
- non neurologiche: difetti della linea mediana, agenesia/disgenesia renale o dentale.

Genetica

Il primo gene candidato individuato nella KS è stato *KAL1*, localizzato sul cromosoma X. Varianti geniche in *KAL1* determinano un'alterata migrazione dei neuroni olfattivi e GnRH-secernenti dalla loro comune sede embrionaria a quella intra-cranica definitiva (1). Le varianti di *KAL1* spiegano solo una piccola parte dei casi di KS, in quanto IHH presenta una componente genetica **estremamente eterogenea e complessa**, con ereditarietà non solo legata al cromosoma X, ma anche autosomica dominante e recessiva.

Nell'ultimo decennio la conoscenza della patogenesi di IHH è stata profondamente ampliata grazie all'uso di modelli cellulari e animali, che hanno permesso d'identificare nuovi determinanti genetici di IHH (sia nIHH che KS). Sono stati identificati numerosi geni candidati (vedi tabella), importanti per l'ontogenesi dei neuroni GnRH-secernenti, la loro migrazione e la loro attivazione una volta giunti nella corretta sede ipotalamica. Infine, sono importanti anche i geni che codificano per il GnRH e per il suo recettore, GnRHR, attraverso il quale il GnRH esercita la sua azione a livello ipofisario.

NUOVE CONOSCENZE

Le nuove conoscenze acquisite in questi ultimi anni riguardo a IHH hanno permesso di rivalutarne:

1. classificazione
2. base eziopatogenetica
3. evoluzione nel tempo con il possibile recupero funzionale.



Marco Bonomi (marco.bonomi@unimi.it) e **Luca Persani**
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano;
Divisione di Medicina ad indirizzo Endocrino-Metabolico e Laboratorio di
ricerche Endocrino-Metaboliche, IRCCS Istituto Auxologico Italiano

A cura di:
Renato Cozzi

Geni implicati nella patogenesi di IHH				
Processo biologico interessato	Gene	Cromosoma	Gene (numero MIM)	Fenotipo (numero MIM)
Genesi neuroni GnRH-secernenti	<i>FGFR1</i>	8p11.23-p11.22	136350	147950
	<i>FGF8</i>	10q24.32	600483	612702
	<i>FGF17</i>	8p21.3	603725	615270
	<i>IL17RD</i>	3p14.3	606807	615267
	<i>DUSP6</i>	12q21.33	602748	615269
	<i>SPRY4</i>	5q31.3	607984	615266
	<i>FLRT3</i>	20p12.1	604808	615271
	<i>HS6ST1</i>	2q14.3	608846	614880
	<i>NELF</i>	9q34.3	608137	614838
	<i>WDR11</i>	10q26.12	606417	614858
Migrazione neuroni GnRH-secernenti	<i>KAL1</i>	Xp22.3	300836	308700
	<i>PROKR2</i>	20p12.3	244200	607123
	<i>PROK2</i>	3p13	607002	610628
	<i>CHD7</i>	8q12.1-q12.2	608892	612370
	<i>SEMA3A</i>	7q21.11	603961	614897
	<i>SOX10</i>	22q13.1	602229	611584
	<i>FEZF1</i>	7q31.32	613301	616030
Attivazione neuroni GnRH-secernenti	<i>TAC3</i>	12q13.3	162330	614839
	<i>TAC3R</i>	4q24	162332	614840
	<i>KISS1</i>	1q32.1	603286	614837
	<i>KISS1R</i>	19p13.3	604161	614842
Sintesi GnRH	<i>GnRH1</i>	8p21.2	152760	614841
Azione GnRH	<i>GnRHR</i>	4q13.2	138850	146110

Classificazione

L'IHH è sempre stato classificato in due entità cliniche distinte, la KS e il nIHH. Negli ultimi anni è stato dimostrato che KS e nIHH possono coesistere nella stessa famiglia, e rappresentano manifestazioni fenotipiche variabili di difetti genetici condivisi (2-3). IHH potrebbe essere considerata una malattia genetica complessa con espressività, penetranza ed ereditarietà variabili, in cui la pubertà assente o ritardata rappresenta uno dei punti cardine.

Queste due forme vengono trattate nella stessa maniera per quanto riguarda l'induzione della pubertà e della fertilità, mentre non esiste alcun trattamento disponibile per il difetto olfattivo.

In conclusione, i pazienti compresi all'interno di queste due forme cliniche non dovrebbero essere discriminati e l'esenzione per Malattia Rara (RC0020), riconosciuta dal SSN ai pazienti con KS, dovrebbe essere estesa anche ai pazienti con nIHH.

Patogenesi

Come in tutte le malattie complesse multi-fattoriali, la patogenesi di IHH potrebbe anche includere l'influenza di fattori ambientali, così come il coinvolgimento di polimorfismi di singoli nucleotidi o altri difetti genetici in due o più geni tra loro interconnessi. È ormai dimostrato che circa il 10% dei pazienti descritti è portatore di rare varianti genetiche in più di un gene candidato (1). L'oligogenicità spiega in parte la variabilità fenotipica del deficit congenito di GnRH, come è stato confermato di recente nella casistica italiana attualmente costituita da più di 470 pazienti IHH, raccolti grazie alla collaborazione di differenti società scientifiche italiane e numerosi centri nazionali di riferimento (1).

Questi dati indicano l'importanza di eseguire **analisi genetiche che comprendano tutti i geni candidati noti**, per caratterizzare meglio i pazienti con IHH. Le tecniche di sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS) permettono di analizzare contemporaneamente geni multipli a partire da una singola aliquota di DNA e con un singolo processo di analisi.

Evoluzione

L'IHH era considerato una condizione permanente. Ai pazienti veniva riferito che avrebbero dovuto continuare la terapia per tutta la vita. Nelle ultime due decadi sono stati osservati diversi casi (**10-20%**) con IHH che **hanno spontaneamente recuperato una normale funzione riproduttiva** (4-5). Sebbene i criteri per stabilire che un paziente con IHH abbia recuperato una normale funzionalità dell'asse HPG non siano ancora stati definiti in maniera univoca, è dimostrato che tutti i pazienti di questo sottogruppo presentano un importante miglioramento della funzione riproduttiva, dalla normalizzazione dei livelli di ormoni sessuali circolanti, all'incremento spontaneo del volume testicolare, alla fertilità in assenza di terapie. Questo recupero della funzione di IHH è stato descritto sia in pazienti con un deficit parziale di GnRH che in casi con deficit severo (con criptorchidismo, micropene, assenza di pubertà e di pulsatilità di GnRH). La ripresa di un normale funzionamento dell'asse HPG si manifesta **indipendentemente dalla funzione olfattiva**: anche pazienti con KS possono recuperare una normale funzione, mantenendo, però, il loro difetto olfattivo.

Il **genotipo** dei pazienti non sembra favorire il recupero della funzione dell'asse HPG, tuttavia appare evidente dalla letteratura che recuperano più raramente i pazienti portatori di mutazioni in *KAL1*, più frequentemente quelli con mutazioni dei geni *TAC3* e *TAC3R* (4).

Non vi è relazione tra recupero e durata o schemi terapeutici impiegati.

Queste forme di recupero potrebbero essere considerate casi estremi di ritardo puberale, anche 15-20 anni dopo l'età puberale normale. Tuttavia, alcune caratteristiche di questi pazienti (alterazioni genetiche in alcuni; necessità, talora, di terapie prolungate prima del recupero) non sembrano confermare questa ipotesi.

Il **meccanismo** di recupero di funzione non è ancora stato chiarito. È stata ipotizzata la plasticità dei neuroni GnRH-secernenti in età adulta, cioè la capacità del sistema nervoso di adattarsi all'ambiente. I neuroni dell'epitelio olfattivo, i bulbi olfattivi e il giro dentato dell'ippocampo vengono generati per tutta la vita (6) grazie agli steroidi sessuali (7). Il tratto comune dei pazienti che vanno incontro alla regressione di IHH è l'esposizione agli steroidi sessuali, che potrebbero quindi aumentare la plasticità dei neuroni che controllano la produzione di GnRH.

Dopo un tempo variabile (mesi/anni), un sottogruppo di pazienti può tornare ad avere IHH (4), che si manifesta frequentemente dopo fenomeni di stress emotivo, metabolico o psichico prima della **ricaduta**. In un caso, dopo la ricaduta si è assistito a un nuovo recupero di normale funzionalità dell'asse HPG. **È possibile che questi pazienti, che presentano una maggiore vulnerabilità a stress metabolici e/o psicologici, rappresentino l'equivalente maschile dell'amenorrea ipotalamica funzionale** (8).

Quindi la **regressione** di IHH è relativamente comune, di solito avviene nella prima età adulta ed è fortemente **suggerita dalla crescita testicolare spontanea durante terapia androgenica**.

CONCLUSIONI

- 1) Tutti i pazienti con IHH, con o senza anosmia, indipendentemente dal loro pregresso sviluppo puberale, dovrebbero essere informati della possibilità di un recupero funzionale dell'asse e della loro fertilità.
- 2) I pazienti con IHH devono essere rivalutati nel tempo, soprattutto quando presentano segni fortemente indicativi di ripresa funzionale dell'asse, come la crescita testicolare, pur in assenza di terapia con gonadotropine.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl* [2012, 14: 49-56](#).
2. Pitteloud N, Acierno JS Jr, Meysing A, 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](#).
3. The Network for Central Hypogonadism (Network Ipogonadismo Centrale, NICE) of the Italian Societies of Endocrinology (SIE), of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and of Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). Kallmann's syndrome and normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism: two largely overlapping manifestations of one rare disorder. *J Endocrinol Invest* [2014, DOI: 10.1007/s40618-014-0063-z](#).
4. Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott MF, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 861-70](#).
5. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* [2007, 357: 863-73](#).
6. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* [2000, 287: 1433-8](#).
7. MacLusky NJ, Hajszan T, Prange-Kiel J, et al. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience* [2006, 138: 957-65](#).
8. Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* [2011, 364: 215-25](#).