

Kallmannin oireyhtymä

Kallmannin oireyhtymää sairastavalta puuttuu hajuaisti, ja hänellä on idiopaattinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi. Oireyhtymän yleisydeksi miehillä arvioidaan 1:10 000, ja naisilla sen arvioidaan olevan 2–5 kertaa harvinaisempi. Oireyhtymä diagnosoidaan tavallisesti selvitetessä murrosiän alkamattomuuden syytä. Potilaan puberteetti saadaan aikaan hormonihoidolla, mutta hajuaistin puutos jää. Oireyhtymään liittyvä hedelmättömyys voidaan myös usein hoitaa. Sukupuoli-hormonivaje ja hedelmättömyys korjaantuvat joskus vuosiakin kestäneen hormonihoidon jälkeen.

Murrosikä alkaa gonadotropiini vapauttaja-hormonin GnRH:n pulssimaisen erityksen lisääntyessä hypotalamuksessa (Dunkel 2000). GnRH vapauttaa aivolisäkkeestä gonadotropiineja – luteinisoivaa hormonia (LH) ja follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH) – jotka aktivoivat sukupuolirauhasia. Sukupuolirauhaset säätelevät GnRH:n ja gonadotropiiniin eritystä hormonaalisten palautemekanismissa avulla. Puberteetin ajoittumiseen vaikuttavat monet tekijät, kuten sikiöaikaiset olosuhteet, ravitsemus, stressi ja valosykli; 70–80 % puberteetin ajoituksesta selittyy kuitenkin perintötekijöillä (Parent ym. 2003).

Puberteetin viivästyminen syy on tavallisesti konstitutionaalinen eli normaalin vaihtelun piiriin kuuluva hidas kehitys (Sedlmeyer ja Palmert 2002). Muita puberteetin viivästyksen liittyviä tiloja on esitetty TAULUKOSSA 1. Jos nuorella todetaan idiopaattinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi (gonadotropiiniin

vajaaerityksestä aiheutuva hypogonadismi) ja hajuaistin häiriö, niin kyseessä on yleensä Kallmannin oireyhtymä (KS) (Kallmann ym. 1944). Yhdysvaltalaisessa lastensairaalassa kerätyssä aineistossa KS todettiin puberteetin viivästyksen syyksi 1 %:lla tytöistä ja noin 3 %:lla pojista (Sedlmeyer ja Palmert 2002) (TAULUKKO 1). KS:n yleisydeksi miehillä on arvioitu 1:10 000. Naisilla KS:n on arveltu olevan jopa viisi kertaa harvinaisempi (Seminara ym. 1998, Cariboni ja Maggi 2006).

Historiaa

Vuonna 1856 espanjalainen patologi Maestre de San Juan kuvasi miesvainajan, jolla oli pienet sukupuolielimet ja jolta puuttui hajuermot. Lähes 90 vuotta myöhemmin psykiatri ja geneetikko F. J. Kallmann kuvasi kolme sukua, joissa esiintyi useassa sukupolvessa hypogonadismia ja anosmiaa. Näiden havaintojen perusteella hän esitti, että kyseessä on X-kromosomissa periytyvä oireyhtymä (Kallmann ym. 1944). Kymmenen vuotta myöhemmin sveitsiläinen neurologi de Morsier (1954) kuvasi 14 potilasta, joilla esiintyi hypogonadismia, anosmiaa sekä keskiviiva-anomalioita, ja kutsui oireyhtymää olfaktogeenitaaliseksi dysplasiaksi.

Patogeneesi

Selkärankaisten varsinaiseen hajuaistijärjestelmään kuuluvat hajuepiteeli, hajukäämit ja yhteys aivokuoreen (Stockhorst ja Pietrowsky 2004) (KUVA 1A). Hajukokemuksen muodostumiseen osallistuu myös kolmoisherma. Pää-

TAULUKKO 1. Murrosiän viivästymiseen liittyvien tilojen jaottelu ja yleisyys (% kaikista tapauksista) yhdysvaltalaisen lastensairaalan 232 potilaan aineistossa (74 tyttöä ja 158 poikaa) (Sedlmeyer ja Palmert 2002). Pyöristämisen vuoksi prosenttiosuukien summat saattavat poiketa odotetusta.

	n (%)
Konstitutionaalinen viivästynyt puberteetti	122 (53 ¹)
Toiminnalliseen hypogonadotrooppiseen hypogonadismiin liittyvät tilat	45 (19)
Kasvuhormonivaje	6 (2,6 ²)
Keskushermoston toiminnan häiriö	5 (2,2)
Huono ravitsemustila tai huono painon nousu	4 (1,7)
Onkologiset sairaudet hoitojen jälkeen	4 (1,7)
Hypotyreoosi	3 (1,3)
Crohnin tauti	3 (1,3)
Sirppisolutauti	3 (1,3)
Anoreksia	2 (0,9)
Vaikea astma	2 (0,9)
Nivelreuma	2 (0,9)
Synnyttäminen sydänvika	2 (0,9)
Hyperprolaktinemia	1 (0,4)
Keliakia	1 (0,4)
Giardiaasi	1 (0,4)
Intensiivinen liikunta	1 (0,4)
Nefroottinen oireyhtymä	1 (0,4)
SLE	1 (0,4)
Thalassaemia major	1 (0,4)
Tyypin 1A glykogeeninkertymäsairaus	1 (0,4)
Fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi	1 (0,4)
Pysyvään hypogonadotrooppiseen hypogonadismiin liittyvät tilat	29 (13)
Keskushermoston kasvaimen tai sen hoidon yhteydessä	10 (4,3)
Synnyttäiset oireyhtymät	9 (3,9)
Kallmannin oireyhtymä	4 (1,7)
Idiopaattinen isoitoitunut gonadotropiinivaje	3 (1,3)
Rathken taskun kysta	2 (0,9)
Hypofysiitti	1 (0,4)
Pysyvään hypergonadotrooppiseen hypogonadismiin liittyvät tilat	30 (13)
Synnyttäiset oireyhtymät	19 (8,2)
Syövän hoitojen jälkitilat	10 (4,3)
Munasarjojen idiopaattinen vajaatoiminta	1 (0,4)
Muut luokittelemattomat syyt	6 (3)

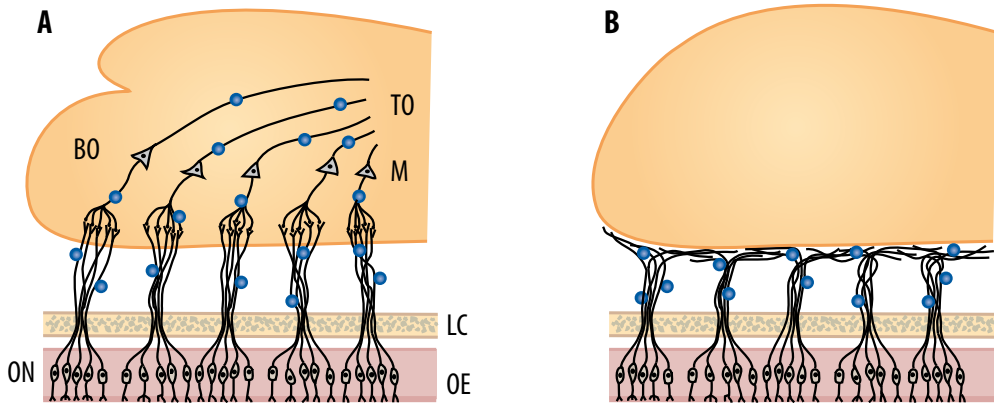
¹Ryhmä yhteensä

²Kaikista tapauksista

tehermon muodostaman kemosensoorisysteemin toiminta ja merkitys ihmisellä tunnetaan puutteellisesti. Päätehermo saattaa osallistua lisääntymistoimintojen säätelyyn vaikuttamalla GnRH:n eritykseen. Eläimillä hajuepiteelin ja vomeronasaalisen elimen neuronit tunnistavat feromoneja ja osallistuvat käyttäytymisen

ja lisääntymistoimintojen säätelyyn (Stockhorst ja Pietrowsky 2004).

Hajureseptorisolut ja hajuepiteelin tukisolut syntyvät keskushermoston ulkopuolella ns. hajuplakodissa (olfactory placode), joka on alkion pintaektodermin paksunnos (Whitlock 2004). GnRH-neuronien on niin ikään esitet-



KUVA 1. A) Normaalisti hajureseptorisolujen (olfactory neurons, ON) aksonit ulottuvat seulaluun levyn (lamina cribrosa, LC) läpi hajukäämiin (bulbus olfactorius, BO), jossa ne synapsoivat mitraalisolujen (M) dendriittien kanssa. Mitraalisolujen aksonit muodostavat parilliset hajujuostevanat (tractus olfactorius, TO), jotka vievät hajuihmän informaation primaariseen hajuaivokuoreen. GnRH-neuronit (siniset ympyrät) vaeltavat hajujärjestelmän neuronien aksoneita pitkin hypotalamukseen. OE = hajuepiteeli (olfactory epithelium). **B)** Malli Kallmannin oireyhtymän patofysiologiasta. X-kromosomaalista Kallmannin oireyhtymää sairastavalla sikiöllä todettiin hajureseptorisolujen aksonien jäävän aivokalvojen tasolle keskushermoston ulkopuolelle eivätkä GnRH-neuronit päässeet hypotalamukseen. Mukailtu Schwanzel-Fukudan ym. (1989) ja Caribonin ym. (2006) artikkeleista.

ty syntyvän hajuplakodissa tai assosioituvan sekundaarisesti hajuplakodien alueelle (Whitlock 2004). Monimutkaisen tapahtumasarjan seurauksena GnRH-neuronit vaeltavat hajuneuronien, vomeronasaalisten hermojen ja päätehermon aksoneita myöten hypotalamukseen (Cariboni ja Maggi 2006) (KUVA 1A), missä niitä aikuisella ihmisellä arvioidaan olevan muutama tuhat (Gonzalez-Martinez ym. 2004). Vallalla olevan näkemyksen mukaan X-kromosomaalisessa KS:ssä häiriö hajureseptorisolujen aksonien ohjautumisessa hajukäämiin estää myös GnRH-neuronien pääsyn hypotalamukseen (Gonzalez-Martinez ym. 2004). Tapausselostuksessa, johon tämä käsitys perustuu, havaittiin 19-viikkoiselta X-kromosomaalista KS:ää sairastavalta sikiöltä puuttuvan hajukäämit hajuaistijärjestelmän kehityshäiriön merkinä. Lisäksi todettiin GnRH-neuronien migraatiohäiriö; neuronit olivat jääneet aivokalvojen tasolle (Schwanzel-Fukuda ym. 1989) (KUVA 1B).

Oireet ja löydökset

Kallmannin oireyhtymän johtavat oireet ovat hajuaistin häiriö, (yleensä hajuaisti puuttuu kokonaan), ja idiopaattinen hypogonadotropo-

pinen hypogonadismi (IHH). Tavallisesti sekä tytöillä että pojilla puberteettikehityksen puuttuminen tai poikkeavan hidas eteneminen yhdistettynä hajuaistin häiriöön herättävät epäilyn Kallmannin oireyhtymästä (Pitteloud ym. 2002) (TAULUKKO 2). GnRH-vaje voi toisaalta olla lievä, jolloin gonadotropiineritys riittää siittiötuotantoon muttei normaalille puberteettikehitykselle tarpeelliseen testosteronituotantoon. Vaikea GnRH-vaje voi ilmetä jo vastasyntyneellä. Sen merkkeinä poikavauvalla saattaa olla (molemmipuolinen) piilokives ja mikropenis, jolla tarkoitetaan rakenteellisesti normaalia mutta pienikokoista (alle $-2,5$ SD iänmukaisesta keskiarvosta) penistä.

KS on kliinisesti heterogeeninen oireyhtymä, ja sitä potevilla saattaa esiintyä liitännäisoireita ja -löydöksiä, kuten huuli- tai suulakihalkio, puuttuvia hampaita ja munuaisen agenesiaa tai dysgenesiaa (Seminara ym. 1998, Quinton ym. 2001). KS-potilailla saattaa esiintyä myös yläraajojen peilikuvaliikkeitä (synkinesia) (TAULUKKO 2) – kehon toisen puolen tahattomia liikkeitä, jotka jäljittelevät toisen puolen tahdonalaisia liikkeitä. Peilikuvaliikkeitä voi esiintyä terveilläkin lapsilla, mutta jos ne jatkuvat selvinä aikuisikään saakka, niitä pide-

TAULUKKO 2. Esimerkkejä kliinisistä löydöksistä Kallmannin oireyhtymässä (hajuaistin puutos ja idiopaattinen hypogonadotropinen hypogonadismi). Hajuaistin luotettava testaaminen onnistuu jo kouluikäiseltä, mutta Kallmannin oireyhtymää voidaan joskus epäillä jo aiemmin. Tyypillisesti diagnoosiin johtavat kliiniset löydökset on lihavoitu. Oireyhtymää esiintyy molemmilla sukupuolilla.

Löydös	Tutkija			
	Lastenlääkäri	Neuvolalääkäri	Koululääkäri	Aikuisten lääkäri
Molemminpuolinen piilokives, mikropenis	x	x	(x)	x
Murrosiän viivästyminen, poikkeavan hidas eteneminen tai puuttuminen	x		x	x
Hedelmättömyys				x
Selkeät yläraajojen peilikuvaliikkeet nuorella/aikuisella	x		x	x
Puuttuva tai heikentynyt hajuaisti	x	(x)	x	x
Huuli-/suulakihalkio	x	x	x	x
Munuaisen agenesia/dysgenesia	x	x	x	x
Puuttuvia hampaita	x		x	x
Sensorineuraalinen kuulon heikkenemä	x	x	x	x

tään poikkeavina. Yläraajojen peilikuvaliikkeet tutkitaan esimerkiksi pyytämällä tutkittavaa koskettamaan ripeässä tahdissa toisen käden II–V sormilla saman käden peukaloa: jos vastapuolen käden sormissa esiintyy tahdosta riippumattomia lihasnykäyksiä, tutkittavalla on peilikuvaliikkeitä. Muina neurologisina liitännäisoireina voi KS:ssä esiintyä mm. sensorineuraalista kuulon heikkenemää, silmien liikehäiriöitä ja ataksiaa (Seminara ym. 1998). Lisäksi luuntiheys saattaa olla pienentynyt (Finkelstein ym. 1987).

Genetiikka ja periytyvyyden selvittely

Kallmannin oireyhtymä on geneettisesti heterogeeninen sairaus (Cadman ym. 2007) (TAULUKKO 3). Familiaaliset tapaukset ovat osoittaneet, että KS voi periytyä X-kromosomissa peittyvästi (~5 %), autosomissa vallitsevasti (~40 %) tai peittyvästi (~30 %), mutta monesti periytymistapa jää epäselväksi (Seminara ym. 1998, Oliveira ym. 2001). Jopa 60 %:lla potilaista ei kuitenkaan esiinny suvussa aikaisempia tautitapauksia (Oliveira ym. 2001).

X-kromosomaalinen KS aiheutuu X-kromosomin lyhyessä haarassa (Xp22.3) sijaitsevan *KAL1*-geenin virheistä (Franco ym. 1991,

Legouis ym. 1991). *KAL1*:n koodittama proteiini anosmiini 1 vaikuttaa hermosolujen väliseen adheesioon ja aksonien kehittymiseen ja ilmentyy kehittyvässä verkkokalvossa, pikkuivoissa, selkäytimessä ja munuaisissa sekä kehittyvän hajukämin alueella (Cariboni ja Maggi 2006, Cadman ym. 2007), jossa se ohjaa kehittyvän hajuaistijärjestelmän neuronien aksoneita. *KAL1*-mutaatioita todetaan noin 10 %:lla KS-potilaista (Oliveira ym. 2001). Suuremmat deleetit Xp22.3-alueella aiheuttavat KS:n lisäksi iktyoosia, kondrodysplasiaa, älyllistä kehitysvammaisuutta ja pienikokoisuutta (Seminara ym. 1998).

Mutaatiot fibroblastikasvutekijäreseptori 1:n geenissä (*FGFR1*, 8p11.2-p11.1) aiheuttavat autosomissa vallitsevasti periytyvää KS:ää (Dode ym. 2003). FGF-signaalintijärjestelmä säätelee solujen jakaantumista, toimintoja ja erilaistumista eri kudoksissa (Cotton ym. 2008). Hiirimallin avulla *Fgfr1*:n on osoitettu olevan välttämätön hajukäämien kehittymiselle (Hebert ym. 2003). *Fgfr1* saattaa vaikuttaa myös GnRH-neuronien migraatioon ja kehitykseen (Gill ja Tsai 2006). *FGFR1*-mutaatio löytyy arviolta noin 10 %:lta KS-potilaista (Dode ym. 2003).

KS-potilailla on hiljattain kuvattu myös prokinetisiini 2:n geenin (*PROK2*, *KAL4*) ja

sen reseptoria koodittavan geenin (*PROKR2*, *KAL3*) mutaatioita (Dode ym. 2006, Pitteloud ym. 2007b). Poistogeenisillä *Prok2*- ja *Prok2*-hiirillä on KS:ää vastaava fenotyyppi (Matsumoto ym. 2006, Pitteloud ym. 2007b). Uusin KS-geeniksi arveltu geeni on *FGF8*, joka koodittaa yhtä *FGFR1*:n ligandeista (Falardeau ym. 2008). Todennäköisesti useita KS:ää aiheuttavia geenivirheitä on edelleen löytämättä.

KS:n periytyvyyden selvittely on usein haastavaa, koska esimerkiksi sama geenivirhe saattaa aiheuttaa hyvin vaihtelevan fenotyypin saman suvun sisällä ja eri sukujen välillä. Tämän vuoksi yhden lokuksen genotyyppi (varsinkin *FGFR1*) ei ennusta luotettavasti IHH-potilaan perheenjäsenten fenotyyppiä (Pitteloud ym. 2007a). Tähän ilmiöön saatiin äskettäin lisäselvyyttä, kun havaittiin, että eräissä IHH-suvuissa fenotyyppiin vaikutti kahden eri IHH-geenilokuksen genotyyppi samanaikaisesti (Pitteloud ym. 2007a). KS:n periytyvyyttä selvitetään ja perinnöllisyysneuvontaa annetaan asiaan perehtyneessä yksikössä.

Diagnoosi

Diagnoosin kulmakiviä ovat anamneesi ja sukuhistoria sekä huolellinen kliininen tutkimus (TAULUKKO 2). Jos kliininen epäily Kallmannin

oireyhtymästä herää, potilas tulee lähettää jatko selvityksiin lastenendokrinologiseen yksikköön. Siellä KS diagnosoidaan osoittamalla IHH ja hajuainin häiriö (anosmia tai hyposmia).

Idiopaattisen hypogonadotropioppisen hypogonadismiin osoittaminen laboratoriotestein ei ole suoraviivaista. Murrosikäisillä ja aikuisilla KS:ään liittyvän GnRH-vajeen osoittaa selvimmän LH:n poikkeavan vähäinen pulssittainen erityys, johon liittyy pieni sukupuolihormonipitoisuus (Seminara ym. 1998). Normaalisti hypotalamus-aivolisäke-gonadiaksi aktivoituu ensimmäisten elinkuukausien aikana, mikä mahdollistaa hypogonadotropioppisen hypogonadismin diagnoosin poikavauvalla jo imeväisiässä (Grumbach 2005). Sen sijaan myöhemmin lapsuudessa, jolloin gonadotropiinieritys on normaalistakin hyvin vähäistä, IHH:n osoitus on vaikeaa (Dunkel 2000). Hypogonadotropioppisen hypogonadismin diagnostiikkaa varten on kehitetty myös polikliiniseen käyttöön soveltuvia testejä, joista maassamme yleisimmin käytetään gonadotropiinien, inhibiini B:n ja sukupuolihormonien pitoisuusmäärittämiä sekä GnRH-koetta. Myös istukagonadotropiinikokeen on esitetty olevan poikien diagnostiikassa hyödyllinen (Degros ym. 2003). Hajuainin testaamiseksi on saatavilla kaupallisia testejä, joilla voidaan arvioida kykyä tunnistaa ja erottaa hajuja sekä

TAULUKKO 3. KAL-geenit.

Geeni	Lokus	Proteiini	Periytymismalli	Esimerkkejä liitännäisoireista ja -löydöksistä ¹
<i>KAL1</i> (<i>KAL1</i> ; OMIM 308700)	Xp22.3	Anosmiini 1	X-kromosomissa peittyvä	Yläraajojen peilikuvallikeet, munuaisen agenesia/dysgenesia, kuulon heikkenemä, puuttuvia hampaita
<i>KAL2</i> (<i>FGFR1</i> ; OMIM 136350)	8p11.2-p11.1	Fibroblastikasvutekijä-reseptori 1	vallitseva ²	Huuli-/suulakihalkio, puuttuvia hampaita, kuulon heikkenemä
<i>KAL3</i> (<i>PROKR2</i> ; OMIM 607123)	20p12.3	Prokinetisiini-reseptori 2	peittyvä	? ³
<i>KAL4</i> (<i>PROK2</i> ; OMIM 607002)	3p21.1	Prokinetisiini 2	peittyvä	? ³
<i>FGF8</i> ; OMIM 600483	10q24	Fibroblastikasvutekijä 8	vallitseva? ³	? ³

¹Hypogonadotropioppisen hypogonadismiin kliinisten ilmentymien ja hajuainin häiriön lisäksi

²Penetranssi ja ilmiö vaihtelevat suuresti

³Ei toistaiseksi tiedossa pienten potilasaineistojen vuoksi

YDINASIAIAT

- ▶ Kallmannin oireyhtymä on puberteetin viivästymisen tai puuttumisen harvinainen syy.
- ▶ Potilailla on hajuainin puutos ja hypogonadotropiinen hypogonadismi, joka korjaantuu joskus vuosiakin kestäneen hormonikorvaushoidon jälkeen.
- ▶ Kallmannin oireyhtymää aiheuttavia geenivirheitä tunnetaan useita, mutta ne selittävät vain osan tapauksista.

mitata hajukynnystä ja -muistia (Mustonen ym. 2007). Munuaisten kaikututkimuksella, luuntiheysmittauksella ja kuulon tutkimisella on merkitystä liitännäislöydösten selvittämisessä. Magneettitutkimuksella voidaan saada tietoa hajukäämien kehityksestä (Quinton ym. 1996).

Erotusdiagnoosi. Hypogonadotropiisen hypogonadismien ja anosmian syitä tunnetaan lukuisia, mutta niiden esiintyessä samalla potilaalla erotusdiagnoosien vaihtoehtojen määrä vähenee huomattavasti. KS:n lisäksi hypogonadotropiasta hypogonadismia yhdessä anosmian kanssa esiintyy CHARGE- ja Bardet-Biedlin oireyhtymissä, joiden muut kliiniset piirteet kuitenkin poikkeavat selvästi klassisesta KS:stä (Sanlaville ja Verloes 2007), erittäin harvinaisessa Johnsonin neuroektodermaalisessa oireyhtymässä (lisäksi kuurous, kaljuus ja erilaiset anomaliat) (Johnson ym. 1983) sekä aivojen ns. Dandy-Walkerin epämuodostuman yhteydessä (Aluclu ym. 2007). Epäselvissä tilanteissa ja rakennepoikkeavuutta epäiltäessä aivojen magneettikuvaus on aiheellinen lisätutkimus (Seminara ym. 1998).

Hoito ja ennuste

Poikien puberteetti indusoidaan tyypillisesti testosteronivalmisteella (Dunkel 2007), joka ei tosin kasvata kiveksiä tai käynnistä spermatogeneesiä. Tyttöjen hoidossa käytetään estrogeenia, johon liitetään myöhemmin syklinen

progestiini. Puberteetin induktio tulisi ajoittaa ikätovereitten kehitysaikataulun mukaan. Jos KS:n diagnoosi ja murrosiän induktio ovat viivästyneet, poikkeavuus ikätovereista saattaa herättää nuorena syvää huolta ja ahdistusta, jolloin psyykkisen tuen tarjoaminen on tärkeää. Optimaalisessa tapauksessa KS diagnosoidaan ja hoito aloitetaan lastenendokrinologisessa yksikössä. Hoidon tavoitteena on taata potilaalle mahdollisimman normaali puberteettikehitys ja lisääntymisterveys unohtamatta mahdollisten liitännäisoireiden diagnosointia, hoitoa ja huomioon ottamista esimerkiksi ammatinvalinnassa. Hajuainin puutos on pysyvä.

Hedelmättömyyden hoitoina sekä miehillä että naisilla käytetään ns. GnRH-pumppuhoidoa ja gonadotropiinihoitoja. Tulokset vaihtelevat: miehillä vaikea GnRH-vaje ennustaa pienempää hoidolla aikaansaatuja siittiötiheyttä (Pitteloud ym. 2002). Vaikka ejakulaattiin ei hoidon seurauksena ilmestyisikään siittiöitä, biologisten jälkeläisten saaminen saattaa silti olla mahdollista esimerkiksi kiveksestä biopsialla saatujen siittiöiden ja siittiön mikroinjektion (ICSI) avulla (Fahmy ym. 2004).

Hedelmättömyyshoitojen kehityksen myötä kysymys KS:n periytyvyydestä on muodostunut keskeiseksi; poikavauvalla gonadotropiinin eritysvaje voi aiheuttaa molemminpuolisen piilokiveksisyyden ja mikropeniksen. Tällainen potilas kuuluu pikaisesti lastensairaalan arvioon ja hoitoon (Ritzen ym. 2007). Myös potilas, jolla on isoletoitunut mikropenis, tulee pikaisesti lähettää lastenendokrinologin arvioon. Lastenkirurgin tai lastenurologin tulee saattaa synnynnäinen piilokives operatiivisesti kivespussiin 6–12 kuukauden iässä (Ritzen ym. 2007). Mikropeniksen hoitona vastasyntyneellä käytetään kolmea testosteroniruisetta.

KS-potilaiden ajatellaan tarvitsevan elinikäistä sukuhormonikorvaushoitoa. Osalla GnRH-vaje kuitenkin saattaa parantua vuosienkin hormonihoidon jälkeen (Raivio ym. 2007). Tämän ilmiön mekanismia ei toistaiseksi tunneta, eikä näiden ns. reversal-varianttien yleisyydestä, kliinisistä piirteistä tai geneetikasta maassamme ole tietoa.

Lopuksi

Kallmanin oireyhtymä on murrosiän alkamattomuuden harvinainen syy. Varhainen diagnoosi ja hoidon aloitus ovat tärkeitä nuoren ja perheen tukemiseksi, ja hajuaistin puute sekä mahdolliset yläraajojen peilikuvallikkeet tulisi ottaa huomioon ammatinvalinnassa. KS:n kliininen kuva on vaihteleva: siihen liittyyvää hedelmättömyyttä voidaan usein menestyksellisesti hoitaa.

Toisaalta idiopaattinen hypogonadotropinen hypogonadismi korjaantuu joskus itsestään vuosiakin kestäneen hormonihoidon jälkeen. KS:ää aiheuttavia geenivirheitä tunnetaan useita, ja niiden avulla on saatu uutta tietoa mekanismeista, jotka säätelevät puberteettikehitystä. Tutkimusryhmämme selvittää KS:n kliinisiä piirteitä ja genetiikkaa maassamme (www.kallmann.fi). ■

* * *

Eeva-Maria Ritvanen, Mari Tervaniemi, Johanna Tommiska ja Taneli Raivio ovat saaneet tätä työtä varten tutkimusrahoitusta Lastentautien tutkimussäätiöltä, Sigrid Juséliuksen säätiöltä ja Suomen Kulttuurirahastolta ja Eeva-Maria Ritvanen on saanut tutkimusrahoitusta LK Ensio Hyvärisen stipendirahastosta.

Eeva-Maria Ritvanen, LK

HYKS:n lastenkliniikka
ja Biomedicum Helsinki 2
PL 705, 00029 HUS

Taneli Raivio, LT, dosentti

HYKS:n lastenkliniikka
ja Biomedicum Helsinki, biolääketieteen laitos,
fysiologian osasto
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

Mari Tervaniemi, FM

Johanna Tommiska, FT

Biomedicum Helsinki, biolääketieteen laitos,
fysiologian osasto
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

- Aluclu MU, Bahceci S, Bahceci M. A rare embryological malformation of brain - Dandy-Walker syndrome - and its association with Kallmann's syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:255-8.
- Cadman SM, Kim SH, Hu Y, Gonzalez-Martinez D, Bouloux PM. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007;67:231-42.
- Cariboni A, Maggi R. Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2512-26.
- Cotton LM, O'Bryan MK, Hinton BT. Cellular signaling by fibroblast growth factors (FGFs) and their receptors (FGFRs) in male reproduction. *Endocr Rev* 2008;29:193-216.
- de Morsier G. Etudes sur les dystrophies cranio-encephaliques. I. Agénésie des lobes olfactifs (telencephaloschizis lateral)

et des commissures calleuse et antérieure (telencephaloschizis median). *La dysplasie olfacto genitale*. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiat* 1954;74:309-61.

- 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.
- Dode C, Levilliers J, Dupont JM, ym. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;33:463-5.
- Dode C, Teixeira L, Levilliers J, ym. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2006;2:e175.
- Dunkel L. Lastenendokrinologien

käsikirja: Puberteetti [verkkodokumentti]. Julkaistu Kustannus Oy Duodecimin luvalla 2000. www.lastenendokrinologit.net/kirja/puberteetti.html

- Dunkel L. Viivästynyt murrosiän kehitys. *Duodecim* 2007;123:231-7.
- Fahmy I, Kamal A, Shamloul R, Mansour R, Serour G, Aboulghar M. ICSI using testicular sperm in male hypogonadotropic hypogonadism unresponsive to gonadotrophin therapy. *Hum Reprod* 2004;19:1558-61.
- Falardeau J, Chung WC, Beenken A, ym. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 2008;118:2822-31.
- Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Greenspan SL, Rosenthal DI, Crowley WF Jr. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann*

Intern Med 1987;106:354–61.

- Franco B, Guioli S, Pragliola A, ym. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991;353:529–36.
- Gill JC, Tsai PS. Expression of a dominant negative FGF receptor in developing GNRH1 neurons disrupts axon outgrowth and targeting to the median eminence. *Biol Reprod* 2006;74:463–72.
- Gonzalez-Martinez D, Hu Y, Bouloux PM. Ontogeny of GnRH and olfactory neuronal systems in man: novel insights from the investigation of inherited forms of Kallmann's syndrome. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:108–30.
- Groth C, Lardelli M. The structure and function of vertebrate fibroblast growth factor receptor 1. *Int J Dev Biol* 2002;46:393–400.
- Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122–7.
- Hebert JM, Lin M, Partanen J, Rossant J, McConnell SK. FGF signaling through FGFR1 is required for olfactory bulb morphogenesis. *Development* 2003;130:1101–11.
- Johnson VP, McMillin JM, Aceto T Jr, Bruins G. A newly recognized neuroectodermal syndrome of familial alopecia, anosmia, deafness, and hypogonadism. *Am J Med Genet* 1983;15:497–506.
- Kallmann FJ, Schonfeld WA, Barrera ES. The Genetic Aspects of Primary Eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944;48:203–36.
- Legouis R, Hardelin JP, Leveilliers J, ym. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 1991;67:423–35.

- Maestre de San Juan A. Teratologia: Falta total de los nervios olfatorios con anosmia en uno individuo en quien existia un atrofia congenita de los testiculos y miembro viril. *El Siglo Med* 1856;3:211–21.
- Matsumoto S, Yamazaki C, Matsumoto KH, ym. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:4140–5.
- Mustonen S, Vento S, Tuorila H. Hajuais-tin toiminnan mittaaminen. *Suom Lääkäril* 2007;62:3177–83.
- Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, ym. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1532–8.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668–93.
- Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, ym. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:152–60.
- Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, ym. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 2007(a);117:457–63.
- Pitteloud N, Zhang C, Pignatelli D, ym. Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007(b);104:17447–52.
- Quinton R, Duke VM, de Zousa PA, ym.

The neuroradiology of Kallmann's syndrome: a genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3010–7.

- Quinton R, Duke VM, Robertson A, ym. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:163–74.
- Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, ym. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2007;357:863–73.
- Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R, ym. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638–43.
- Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Genet* 2007;15(4):389–399.
- 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.
- Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1613–20.
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998;19:521–39.
- Stockhorst U, Pietrowsky R. Olfactory perception, communication, and the nose-to-brain pathway. *Physiol Behav* 2004;83:3–11.
- Whitlock KE. A new model for olfactory placode development. *Brain Behav Evol* 2004;64:126–40.

SIDONNAISUUDET:

Eeva-Maria Ritvanen: Ei sidonnaisuuksia.

Mari Tervaniemi: Ei sidonnaisuuksia.

Johanna Tommiska: Ei sidonnaisuuksia.

Taneli Raivio: Osallistunut NovoNordiskin kustantamana luennoitsijana IOS Investigator Meeting kokoukseen.