

Genetische oorzaken van mannelijke vruchtbaarheidsstoornissen

J.S.E. LAVEN

Dankzij de grote vlucht die de moleculaire biologie de laatste jaren genomen heeft, zijn er vele studies gedaan om de onderliggende genetische oorzaken van mannelijk vruchtbaarheidsstoornissen te achterhalen. Tot dusverre leek het erop dat genetisch bepaalde vruchtbaarheidsstoornissen slechts een klein deel verklaarden van alle vruchtbaarheidsstoornissen. Goed omschreven (enkelvoudige) gendefecten zijn van onschatbare waarde gebleken voor ons begrip van de relatie tussen structuur en functie van verschillende hormonen. Toch lijkt het er steeds meer op dat deze specifieke defecten slechts de extremen van een groter spectrum van genetisch bepaalde vruchtbaarheidsstoornissen vormen. Het moge dus duidelijk zijn dat kennis en inzicht in deze extremen de basis vormt voor verder inzicht in meer algemeen voorkomende, meestal polygeen bepaalde, vormen van verminderde vruchtbaarheid. Dit artikel tracht een overzicht te geven van genetisch bepaalde vormen van mannelijke vruchtbaarheidsstoornissen.

Trefwoorden: mannelijke vruchtbaarheidsstoornissen; moleculaire genetica; geslachtschromosomen; autosomen; steroid biosynthese; testes

Geslachtschromosomale afwijkingen

Syndroom van Klinefelter

Met een prevalentie van 2 op 1000 is het syndroom van Klinefelter de meest voorkomende oorzaak van mannelijk hypogonadisme (1). In ongeveer 80% van de gevallen is er sprake van 47 XXY, meestal als gevolg van non-disjunctie tijdens de meiotische reductiedeling van geslachtscellen. Zelden is er sprake van non-disjunctie tijdens mitotische delingen tijdens vroegembryonale ontwikkeling. In ongeveer 2/3 van de gevallen is het syndroom het gevolg van non-disjunctie tijdens de oögenese en in 1/3 van de gevallen van non-disjunctie in de paternale spermatogenese (1). Toegenomen maternale leeftijd vormt een risicofactor voor het optreden van het syndroom van Kline-

felter bij het nageslacht. In ongeveer 20% van de gevallen betreft het mozaïeken (46 XY / 47 XXY) of hooggradige aneuploïdiën van de geslachtschromosomen (meerdere X- en/of Y-chromosomen), of structureel afwijkende X-chromosomen.

Het klinisch beeld is divers en er wordt wel verondersteld dat ongeveer de helft van de casus niet gediagnostiseerd of behandeld wordt (2). Het beeld wordt gekarakteriseerd door androgeendeficiëntie en hypogonadisme. Individuen met een Klinefelter syndroom zijn (enkele zeer zeldzame uitzonderingen daargelaten) altijd onvruchtbaar. Daarnaast hebben de meeste patiënten een beperkte intelligentie, toegenomen lengtegroei, obesitas, en zijn zij in wisselende mate geviriliseerd. Normale baardgroei is bij slechts 20% van alle patiënten met Klinefelter aanwezig. In het adulte leven zijn ze at risk voor het ontwikkelen van osteoporose (1).

XX Male syndrome

Dit beeld wordt gekenmerkt door een XX-karyotype en een mannelijk fenotype. Schattingen over de incidentie van het syndroom lopen uiteen tussen 1: 10.000 en 1:20.000. Het ogenschijnlijk paradoxale beeld wordt verklaard door een translocatie waarbij een deel van het Y-chromosoom op het X-chromosoom terecht komt. Aanwezigheid van het SRY-gen op dit deel van het Y-chromosoom zorgt ervoor dat de indifferente gonade zich als testis ontwikkelt. Als gevolg van het ontbreken van andere, voor de spermatogenese belangrijke genen van het Y-chromosoom, treedt er geen inductie van de spermatogenese op en zijn deze individuen steriel (3). Vaak hebben deze patiënten een verlaagd serumtestosteron gehalte in combinatie met verhoogde FSH- en LH-spiegels.

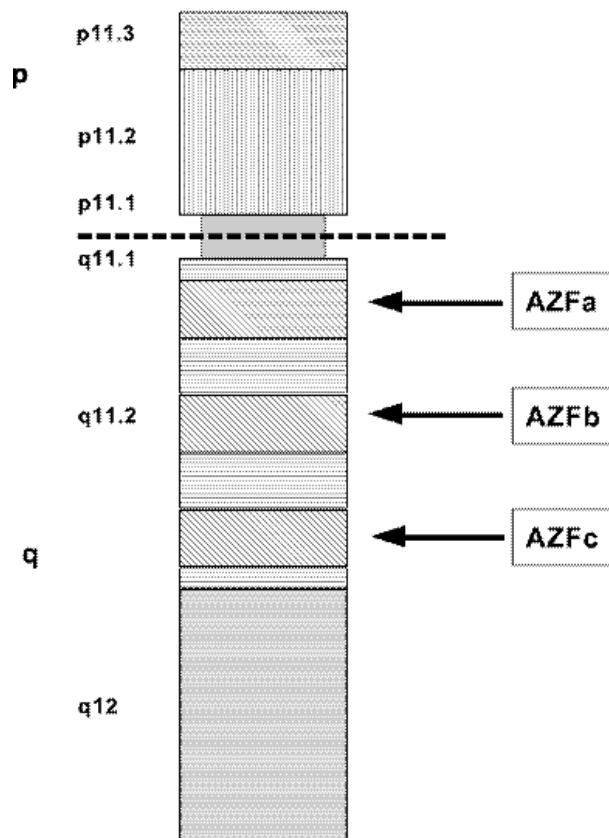
Y-chromosoom

Een intact Y-chromosoom is essentieel voor een normale geslachtelijke ontwikkeling. Structurele afwijkingen in geslachtschromosomen, en in het bijzonder het Y-chromosoom, geven een scala aan klinische beelden.

Bij deleties van de gehele korte arm of de meer distale gedeelten daarvan zal het SRY-gen ontbreken en zal dientengevolge geen "testis determining factor" geproduceerd worden met als gevolg dat de geslachtelijke ontwikkeling in vrouwelijke richting plaats zal vinden (4). Indien de korte arm wel aanwezig is zal het fenotype mannelijk zijn (zie figuur 1). Deleties van het distale heterochromatische deel (Yq12) van het Y-chromosoom zullen meestal geen consequenties

Subafdeling Voortplantingsgeneeskunde, Afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam.

Correspondentie: Dr. J.S.E. Laven, gynaecoloog, Subafdeling Voortplantingsgeneeskunde, Afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Dr Molenwaterplein 40, 3015 GD Rotterdam
e-mail: laven@gyna.azr.nl; JoJaCoLa@zonnet.nl.



Figuur 1. Y-chromosoom met verschillende AZF-regioenen

hebben voor de mannelijke vruchtbaarheid. Deleties van het euchromatische deel van de lange arm van het Y-chromosoom (Yq11) daarentegen zullen vaak gepaard gaan met ernstige verstoring van de spermatogenese, met als gevolg azoöspermie of extreme oligozoöspermie (1,4). Translocaties tussen het Y- en het X-chromosoom zijn zeldzaam en vaak is het resulterende karyotype ongebalanceerd en daarom niet levensvatbaar. Een uitzondering hierop vormt het “XX Male syndrome” (zie eerder). De lange arm van het Y-chromosoom bevat ten minste drie regioenen waarvan de integriteit belangrijk is voor een normale spermatogenese (5,6). Het verlies van een van deze regioenen, ook wel Azoospermia Factors (AZFa, -b en -c) genoemd, veroorzaakt door spontane mutaties in de paternale gameten, geeft aanleiding tot ernstige mannelijke vruchtbaarheidsstoornissen. Meestal betreft het microscopische deleties (microdeleties), waarvan de incidentie varieert tussen de 5 en 10% in mannen met een azoöspermie en tussen de 2 en 5% bij mannen met een oligozoöspermie (7). Derhalve vormen zij een belangrijke oorzaak voor mannelijk bepaalde vruchtbaarheidsstoornissen. Deleties in de AZFc-regio komen significant vaker voor dan die in de AZFb- en AZFa-regioenen. Het is geenszins duidelijk welke genen van belang zijn bij de spermatogenese, omdat een aantal van deze genen als multiële homologe kopieën voorkomen (8). Het zogenaamde DAZ-(Deleted in Azoospermia) genencluster in de AZFc-regio lijkt het meest belangrijk. Klinisch presenteren deze patiënten zich als normale mannen met een normale endocriene testesfunctie, terwijl daarentegen de sper-

matogenese ernstig gestoord is. Histopathologisch onderzoek van testisbiopsiën laat wisselende beelden zien, variërend van “Sertoli cell only syndrome” (geen spermatogenetisch epitheel aanwezig) tot spermatogenetisch arrest. Dientengevolge zijn FSH-spiegels in serum verhoogd. Middels PCR kan een screening verricht worden op dergelijke microdeleties en kan zodoende een oorzaak voor de vruchtbaarheidsstoornis worden vastgesteld (9). Omdat bij gebruikmaking van kunstmatig geassisteerde voortplantingstechnieken, zoals ICSI, MESA en TESE, mannen met deze afwijkingen toch nageslacht kunnen krijgen, die dan ook op basis van de geërfde deletie een vruchtbaarheidsstoornis zullen hebben, verdient het aanbeveling deze paren tevoren genetisch te counsellen (10).

X-chromosoom

Het X-chromosoom bevat vele genen die essentieel zijn voor overleving. Elke deletie van enige omvang is daarom niet met het leven verenigbaar. Verlies van een klein gedeelte van de distale korte arm (Xp22-pter) is wel met het leven verenigbaar. Het resulterende “Xp22 contiguous gene syndrome” wordt gekarakteriseerd door ernstige afwijkingen zoals ichthyosis, chondroplasie, mentale retardatie en in ongeveer de helft van alle gevallen door het Kallmannsyndroom (1).

Fragiele X-syndroom

Dit syndroom vormt de meest voorkomende vorm van familiair voorkomende mentale retardatie en verklaart het surplus aan mannen in inrichtingen voor geestelijk gehandicapten (1). Het syndroom gaat gepaard met megalotestes. Hoewel de testes endocrinologisch normaal functioneren, zijn de dimensies duidelijk toegenomen. Het syndroom ontstaat door toename van een onstabiele regio op het X-chromosoom als gevolg van een toename in het aantal CCG-tripletten (> 200 vs. 6-60 bij normalen) (11). Ook hier geldt dat de relatie tussen de mutatie en de testesdysfunctie niet is opgehelderd.

Autosomale afwijkingen

Syndroom van Bardet-Biedl en Laurence-Moon

Het klinische beeld van beide syndromen kenmerkt zich door obesitas, progressieve retinadystrofie, polydactylie, spasticiteit en mentale retardatie. Beide worden soms gekenmerkt door hypogonadisme van niet centrale origine.

Patiënten met zowel het syndroom van Bardet-Biedl alsook Laurence-Moon hebben meestal normale serumspiegels van FSH, LH en testosteron. Gn-RH-stimulatietesten laten een normale respons zien. Hoewel niet systematisch onderzocht, wordt algemeen aangenomen dat de spermatogenese bij deze patiënten gestoord is (12, 13).

Beide zeer zeldzame ziektebeelden komen familiair voor en erven autosomaal recessief over. Genen betrokken bij het ontstaan van deze ziektebeelden worden gevonden op chromosomen 2, 3, 11, 15 en 16 (12).

CFTR-genmutaties

Het acroniem CFTR staat voor "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator", verwijzend naar de functie van het CFTR-proteïne dat als transmembraaneiwit ionen uitwisselt. CFTR is een groot gen (230.000 baseparen), dat 27 exonen beslaat en gelokaliseerd is op chromosoom 7. Er zijn tot op heden ongeveer 800 verschillende mutaties in het gen beschreven. Onder West-Europeanen is de $\Delta F508$ verantwoordelijk voor 70% van alle CF-allelen. Deze mutatie bestaat uit een deletie van 3 baseparen, resulterend in een verlies van een fenylalanineresidu uit het proteïne. Ongeveer 10 andere mutaties zijn verantwoordelijk voor 10 – 15% van de overige gemuteerde allelen. Als gevolg van de hoge mutatiefrequentie zal routine-analyse slechts 85% van alle mutanten aan het licht brengen (14). Er zijn aanwijzingen dat andere genen de functie van het CFTR-gen kunnen moduleren. Dit zou een verklaring kunnen zijn waarom er verschillen kunnen bestaan in de klinische presentatie tussen verschillende patiënten met dezelfde mutatie (15,16). Ongeveer 85% van alle cystic fibrose (CF)-patiënten hebben een congenitale bilaterale agenesie van het vas deferens (CBAVD). Hoewel vroeger gedacht werd dat deze afwijking ook geïsoleerd (zonder CF) kon voorkomen, blijkt het overgrote deel van deze patiënten een mildere vorm (homozygoot of compound heterozygoot) van CF te hebben (16-18). Naast deze mutaties blijkt een polymorfisme bij dit ziektebeeld van belang. Het polymorfisme bestaat uit 5, 7 of 9 thymidineresiduen, ook wel 5T-, 7T- en 9T-allelen genoemd. Terwijl de 7T- en 9T-polymorfismen neutraal zijn, lijkt het 5T-allel te interfereren met de splicing van het CFTR-mRNA (19). Als gevolg hiervan mist een groot gedeelte van het CFTR-mRNA daardoor exon 9 en kan zodoende niet in een actief CFTR-eiwit worden omgezet. CBAVD kan zodoende in sommige gevallen ook het gevolg zijn van de aanwezigheid van een CFTR-genmutatie in combinatie met een 5T-allel (75%), een enkele mutatie of 5 T-allel (10%), of een 5 T-allel alleen (5%) (18).

Noonan-syndroom

Dit beeld wordt gekenmerkt door achterblijvende lengtegroei, vertraagde en incomplete puberteitsontwikkeling, cryptorchisme en hypogonadisme. Vruchtbaarheidsstoornissen komen bij mannen vaak voor (20). Daarnaast komt er een scala aan stigmata voor, deels gelijkend op die van het syndroom van Turner. De prevalentie van dit syndroom wordt geschat op 1:1000 tot 1:5000. De oudere terminologie "mannelijk Turner-syndroom" is incorrect omdat ook "normale" vrouwen het syndroom kunnen hebben en dient derhalve niet meer gebruikt te worden. Het beeld kent een autosomaal dominante overerving met incomplete penetratie en variabele expressie, hoewel recentelijk ook aanwijzingen gevonden zijn voor een recessieve overervingsvorm (21). Het gen verantwoordelijk voor het syndroom is gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom 12 (D12S84 en D12S366)(1).

Persisterend Müllerse gang-syndroom

Indien tijdens de foetale geslachtsdifferentiatie in mannelijke richting geen anti-Müllerian Hormone (AMH) geproduceerd wordt, zullen de Müllerse gangen niet in regressie gaan. Naast mannelijke genitalia interna kunnen dan eileiders en een uterus gevonden worden. Hoewel dit beeld soms pas bij obductie wordt ontdekt, gaat het ook vaak gepaard met een gestoorde testes indaling (cryptorchisme) en een gestoorde spermatogenese. De Leydig-celfunctie is normaal en derhalve is de habitus normaal masculien. Mutaties in het AMH-gen (chromosoom 19p13) of het AMH-receptor-type-II-gen (chromosoom 12q13) zijn als oorzaak voor deze afwijking beschreven (22,23).

Prader-Labhart-Willi-Syndroom

Kinderen met het syndroom van Prader-Labhart-Willi (kortweg Prader-Willi), vallen meestal op omdat zij bij de geboorte reeds een gegeneraliseerde musculaire hypotonie laten zien. Daarnaast is er meestal sprake van mentale retardatie, obesitas (a.g.v. hyperfagie), en groeistoornissen. Puberteitsontwikkeling blijft meestal uit en klinisch wordt er hypogonadotrop hypogonadisme gezien. Basale FSH- en LH- alsook testosteronspiegels zijn laag. Na priming met pulsatiel Gn-RH wordt er na een bolus Gn-RH wel hypofyserespons gezien. Mogelijkerwijs bestaat er ook een gestoorde Leydig-celfunctie omdat na stimulatie met hCG de serumtestosteronspiegels niet voldoende stijgen. Het Prader-Willi-syndroom komt ongeveer in 1 op de 10.000 mannen voor. De genetische basis van het syndroom wordt niet veroorzaakt door een enkel gen defect, maar door defecten in een genencluster (15q11-q13) op de lange arm van chromosoom 15. Het betreft hier genen die betrokken zijn bij het proces van "genomic imprinting", via welke de expressie van ouderlijke genen gemodificeerd kan worden (24). Onder de vele kandidaat-genen in deze regio is de rol van het SNRPN (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N) -gen bij het tot stand komen van het syndroom het meest onderzocht (24). In 75% van de patiënten wordt een deletie in de regio 15q11-13 van het paternale gen gevonden, terwijl in 25% sprake lijkt te zijn van uniparentale disomie, waarbij beide genclusters afkomstig zijn van de moeder. Slechts bij enkele patiënten is er sprake van zogenaamde "imprinting mutations" welke het proces van parentale imprinting verstoren (1).

Myotone dystrofie

Myotone dystrofie is de meest voorkomende overerfbare spierziekte in volwassenen. Het beeld, veroorzaakt door een mutatie in het DMPK-gen (chromosoom 19q13.3), is vaak geassocieerd met vruchtbaarheidsstoornissen en testiculaire atrofie. Endocrinologisch worden verhoogde gonadotrofinespiegels in combinatie met lage of laagnormale serumtestosteronspiegels gevonden. De relatie tussen de veroorzakende mutatie (een toename in het polymorfe tandem CTG-triplet (>35) aan het 3'-uiteinde van het myotonineproteïne-kinasegen) en de gestoorde spermatogenese is niet bekend (25).

Afwijkingen in hypothalame-hypofysaire-gonade-as

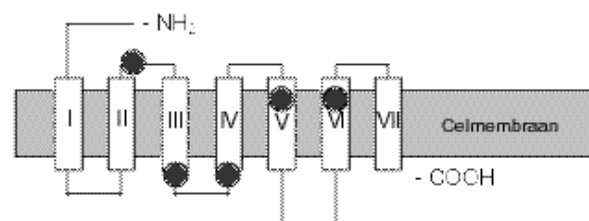
Kallmann-syndroom & idiopathisch hypogonadotroop hypogonadisme (IHH)

Afwezige of sterk verminderde excretie van Gn-RH vanuit de hypothalamus is de oorzaak van het Kallmann-syndroom. Secundair hieraan treedt er een deficiëntie op van FSH en LH waardoor de testes enerzijds niet in staat zijn voldoende testosteron te produceren en anderzijds een defecte spermatogenese ontstaat. Gestoorde of afwezige puberteitsontwikkeling met onderontwikkelde gonaden (hypogonadisme) al dan niet in combinatie met cryptorchisme vormen het klinische beeld. Daarnaast komt er bij het Kallmann-syndroom ook anosmie voor. Patiënten zijn niet in staat aromatische olfactoriële prikkels te detecteren. Soms worden ook andere ontwikkelingsstoornissen van de voorste kieuwbogen (gespleten verhemelte en congenitale doofheid) gezien. De incidentie van het syndroom van Kallmann bij mannen wordt geschat op 1:10.000. De prevalentie bij mannen is ongeveer 4 maal hoger dan bij vrouwen (24). Duidelijk verlaagde spiegels van zowel FSH als LH en testosteron vormen de basis voor de diagnose. Gn-RH-stimulatietesten laten in het begin meestal geen of een verlaagde hypofyserespons zien. Pas na priming m.b.v. pulsatie Gn-RH-toediening blijkt de hypofyse in staat voldoende FSH en LH te vormen als respons op een Gn-RH-bolus (1). Tevens worden bij patiënten met congenitaal hypogonadotroop hypogonadisme verhoogde anti-Müllerian Hormone (AMH)-spiegels gevonden (26). De oorzaak van het syndroom is een afwezige of gestoorde migratie van Gn-RH-neuronen vanuit de bulbus olfactorius naar de basale hypothalame kernen. Aldus bevinden deze neuronen zich in een anatomische impasse en zijn niet in staat de gonadotrope cellen in de hypofyse te stimuleren (27). Genetisch onderzoek bij familiair voorkomende vormen van het syndroom suggereert een autosomaal dominant of recessief dan wel X-gebonden recessieve overerving (28). Het gen voor de X-gebonden recessieve overerving is bekend en bevindt zich op de korte arm van het X-chromosoom en wordt tegenwoordig KAL-1 genoemd (29). Het eiwitproduct van dit gen heet anosmin-1 en lijkt een extracellulaire regulator van axonuitgroei. Het KAL-1-gen bevat ongeveer 200.000 baseparen en verschillende deleties van het gehele gen, alsook gedeelten ervan, evenals puntmutaties, zijn in belaste families beschreven (30). Hoewel familieonderzoek duidelijk wijst in de richting van een genetische oorzaak zijn ruim 65% van de gevallen geïsoleerde casussen. Verschillende familieonderzoeken duiden er echter op dat het Kallmann-syndroom, IHH en geïsoleerde anosmie (zonder Gn-RH-deficiëntie) uitingen zijn van eenzelfde uniek genetisch defect met variabele fenotypische expressie (31).

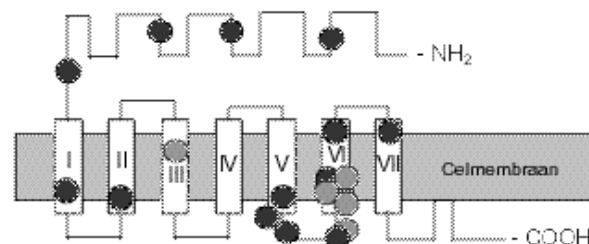
Inactiverende Gn-RH-receptormutaties

Het gen voor Gn-RH-receptor (een G-eiwit-gekoppelde transmembraanreceptor) wordt gevonden op de lange arm van chromosoom 4 (32). Verschillende inactiverende mutaties van deze receptor die familiair

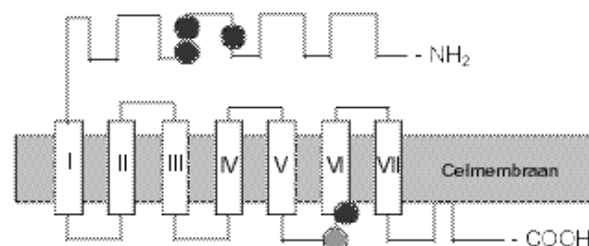
Gn-RH-receptormutaties



LH-receptormutaties



FSH-receptormutaties



Figuur 2. Mutaties van de verschillende G-proteïne-gekoppelde transmembraanreceptoren. Gesloten rondjes geven inactiverende mutaties aan terwijl grijze rondjes activerende mutaties aangeven.

voorkomen zijn beschreven (33-37; zie figuur 2). Deze patiënten laten een verminderde of afwezige respons op Gn-RH-infusie zien, terwijl pulsatieve behandeling met Gn-RH geen effect heeft.

Hypopituitarisme

Mutaties in transcriptiefactoren kunnen leiden tot congenitaal hypopituitarisme. Indien het gendefect de transcriptiefactor PROP-1 betreft wordt een hypogonadotroop hypogonadisme gezien met een korte gedrongen gestalte en uitval van meerdere hypofyse-eindorganen. De overerving is autosomaal recessief en het klinisch beeld is variabel (38).

Inactiverende mutaties

Inactiverende mutaties van de LH- β -subunit zijn zeldzaam. Tot nu toe is er slechts een patiënt met dit beeld beschreven. Bij deze patiënt werden geen detecteerbare LH-serumspiegels gevonden en liet een testisbiopsie een compleet spermatogenetisch arrest zien (39). Soortgelijke mutaties in de FSH- β -subunit zijn incidenteel de oorzaak van een geïsoleerde FSH-deficiëntie die aanleiding geeft tot een azoöspermie. Slechts bij een tweetal patiënten is een dergelijke mutatie gevonden (figuur 2) (40).

Inactiverende LH-receptormutaties

Als gevolg van inactiverende LH-receptormutaties zal binding van het ligand (LH) niet tot stimulatie van de receptor leiden. Als gevolg hiervan zal bij een karyotypisch mannelijke foetus een wisselend fenotype kunnen ontstaan, dat varieert van mannen met verminderde virilisatieverschijnselen en een microfallus, via hypogonadisme en vertraagde puberteitsontwikkeling, tot mannelijk pseudohermafroditisme (41). Bij mannen met verminderde virilisatie worden vaak cryptorche testes gevonden. Histologisch onderzoek laat dan vaak Leydig-celhypoplasie zien. Als gevolg van de verminderde testosteronproductie is ook de spermatogenese insufficiënt (figuur 2).

Activerende LH-receptormutaties

Activerende LH-receptormutaties leiden tot ongebreidelde stimulatie van de receptor en dus van Leydigcellen, onafhankelijk van de aanwezigheid van LH. Klinisch geven ze aanleiding tot vervroegde puberteitsontwikkeling, die zich alleen tot de mannelijke individuen in een familie beperkt. De puberteitsontwikkeling komt reeds zeer vroeg (voor het vierde levensjaar) op gang (41, 42). Een tweetal activerende mutaties (Arg 201 cys; Asp 578 his) zijn gevonden in Leydig-celtumoren van zowel adolescenten alsook bij volwassen mannen (43), hoewel anderen dit weer tegenspreken (44). Leydig-celtumoren leiden via inhibitie van de hypothalame-hypofysaire-gonade-as (via overvloedige oestrogeenproductie uit androgenen) tot feminisatie, gynaecomastie, impotentie en azoöspermie (figuur 2).

Inactiverende FSH-receptormutaties

Deze mutaties (figuur 2) kunnen theoretisch aanleiding geven tot vruchtbaarheidsstoornissen. In Finland werden 5 mannen beschreven met inactiverende FSH-receptormutaties. Hoewel het testesvolume duidelijk was afgenomen bleken 2 mannen bewezen fertiel, 1 man bleek infertiel en in de overige casussen ontbraken de gegevens m.b.t. de vruchtbaarheid (45). Kennelijk kan de spermatogenese, zij het in mindere mate, ook plaatsvinden als gevolg van LH-stimulatie alleen (46).

Activerende FSH-receptormutaties

Mannen met activerende FSH-receptormutaties (figuur 2) zijn moeilijk te onderscheiden van normale mannen omdat er geen duidelijke fenotypische kenmerken bestaan. Tot nu toe is er slechts één patiënt beschreven met een activerende FSH-receptormutatie. Deze patiënt hield, ondanks het feit dat hij een hypofysectomie had ondergaan, een normale spermatogenese. In zijn FSH-receptor bleek door een puntmutatie in het gen op positie 567 het aminozuur asparagine vervangen door glycine, hetgeen de activerende mutatie tot gevolg had (47).

FSH-receptorpolymorfismen

Uitgebreide screening voor activerende of inactiverende mutaties van de gonadotrofinreceptoren heeft ons geleerd dat deze mutaties uitermate zeldzaam

voorkomen en vaak beperkt blijven tot bepaalde etnische groepen. Als gevolg van deze onderzoeken is wel vast komen te staan dat er een aantal receptorpolymorfismen voorkomen. Voor de FSH-receptor lijken deze met name beperkt tot een polymorfisme op posities 307 (Thr of Ala) en 680 (Asn of Ser). De resulterende isovormen van de FSH-receptor zijn gelijk verdeeld over fertiele alsook infertiele mannen en vrouwen (48). Wel leek er bij vrouwen een relatie te bestaan met de gevoeligheid voor exogeen toegediend FSH tijdens een IVF-behandeling (49) (Laven et al., 2001, niet gepubliceerde data).

Gonadale steroid synthese

3 β -hydroxysteroiddehydrogenase

Het enzym 3 β -hydroxysteroiddehydrogenase zet Δ 5-steroiden om in Δ 4-steroiden en is daarom nodig voor zowel gonadale als adrenale steroid synthese. Twee 3 β -hydroxysteroiddehydrogenase-genen zijn beschreven en gelokaliseerd op chromosoom 1 (p11-13). Het type-II-gen komt alleen in de gonade en bijnier tot expressie, terwijl het type-I-gen in huid, nier en placenta wordt gevonden. Complete afwezigheid van het type-II-enzym is hoogstwaarschijnlijk letaal en als zodanig niet beschreven. Partiële defecten komen wel voor en kunnen gepaard gaan met bijnierhyperplasie. De diagnose kan gesteld worden op basis van de verhoogde Δ 5- versus Δ 4-steroidratio (tabel 1). Naast adrenale insufficiëntie wordt a.g.v incomplete androgeenproductie verminderde masculinisatie en pseudohermafroditisme in mannen gezien (50).

P450c17

Enzymdefecten in de steroidbiosynthese kunnen zeer divers zijn en in verschillende verschijningsvormen voorkomen. Het gen coderend voor P450c17 is zowel voor de sexsteroid synthese als ook voor de adrenale steroid synthese van belang. Mutaties in het gen coderend voor P450c17 (CYP17) kennen een autosomaal recessieve overerving (50). Het klinische beeld is zeer wisselend maar de meeste patiënten presenteren zich als vrouwen met toegenomen virilisatieverschijnselen. Er komen echter ook mildere vormen voor die zich als man presenteren met "normale" mannelijke genitalia en hypospadiën. Vaak zijn de testes intra-abdominaal of inguinaal gelokaliseerd (1).

17 β -hydroxysteroiddehydrogenase

Het 17 β -hydroxysteroiddehydrogenase-enzym is verantwoordelijk voor de omzetting van androsteendion in testosteron en oestron naar oestradiol. Autosomaal recessieve mutaties in het 17 β HSD3-gen zijn beschreven. Het betreft meestal "missense" mutaties die de enzymfunctie volledig laten verdwijnen. Testosteron kan zodoende alleen via perifere conversie via 17 β HSD-iso-enzymen ontstaan. Als gevolg van dit defect treedt er vertraagde geslachtelijke ontwikkeling of mannelijk pseudohermafroditisme op. Meestal worden deze individuen als vrouw opgevoed en ontstaan er virilisatieproblemen tijdens de puberteit (50).

Aromatase

Het aromatase wordt gecodeerd door het CYP19-gen. Het proteïne wordt in de gonaden (Sertoli- en Leydigcellen), lever, vetweefsel, spier, hersenweefsel en placenta gevonden. Bij mannen leidt dit beeld tot een gestoorde lengtegroei (zeer groot) en een verminderde botdichtheid en laat sluiten van de epifysair-schijven in de lange pijpbeenderen. Over de spermatogenese is bij deze patiënten niets bekend (50).

5 α -Reductase

Het 5 α -reductase enzym wordt gecodeerd door het SRD5A-gen op chromosoom 5 en het SRD5A2-gen op chromosoom 2. Beide zijn in verschillende organen verantwoordelijk voor de omzetting van testosteron in het meer biopotente dihydrotestosteron (DHT). Hoewel testosteron en DHT beide aan dezelfde receptor binden lijkt DHT met name verantwoordelijk voor masculinisatie van de uitwendige genitalia in utero en tijdens de puberteit. Deficiëntie van dit enzym leidt tot familiair voorkomend mannelijk pseudohermafroditisme (pseudo-vagina met perineo-scrotale hypospadiën) en is meestal het gevolg van defecten in het SRD5A2-gen. Het overervingspatroon is autosomaal recessief. Aangedane mannen presente-

ren zich meestal met defecte virilisatie van de externe genitalia en worden meestal als vrouw opgevoed (50).

Adrenale steroidensynthese

Congenitale bijnierhyperplasie

De prevalentie van dit ziektebeeld wordt geschat op 1 op 12.500 (51). Hypogonadotroop hypogonadisme is meestal aanwezig, hoewel de oorzaak niet altijd hypothalaam bepaald lijkt (51). Meestal is de LH- en FSH-deficiëntie niet bij de geboorte aanwezig, maar ontwikkelt zich tijdens het latere leven. Patiënten hebben naast het hypogonadisme ook verschijnselen van gluco- en mineralocorticoïdentekort. De diagnostiek van het hypogonadisme bij deze groep patiënten moet met name differentiëren tussen hypothalamische en hypofysaire oorzaken, zodat adequate behandeling (Gn-RH of exogeen LH en FSH) ingesteld kan worden. Het ziektebeeld erft X-gebonden recessief over. In het merendeel van de patiënten is er sprake van een mutatie in het DAX-1-gen. Dit gen bevindt zich op de korte arm van het X-chromosoom in de regio Xp21.3 - 21.2. Het beeld kent een variabele expressie en lijkt genetisch heterogeen (tabel 1) (52,53).

Tabel 1. Fenotypische expressie van verschillende enzymdefecten in de steroidogenese

Enzymdefect	Fenotype	Laboratoriumbevindingen
StAR	Congenitale lipoïde bijnierhyperplasie 46, XY mannelijk pseudohermafroditisme	verlaagde bijnier- en geslachtssteroiden
P450 SCC	Onbekend / Congenitale bijnierhyperplasie	verlaagde bijnier- en geslachtssteroiden
3 β HSD	Congenitale bijnierhyperplasie Mild hyperandrogenisme bij vrouwen Mannelijk pseudohermafroditisme	verhoogde Δ 5-steroiden en verlaagde Δ 4-steroiden
P450 C17 Hydroxylase	Congenitale bijnierhyperplasie Incomplete seksuele differentiatie bij mannen Uitblijven van de puberteit Premature ovarian failure	verhoogd progesteron verlaagde bijnier- en geslachtssteroiden
Lyase	Hyperandrogenisme bij vrouwen PCOS?	verlaagde geslachts- en normale bijniersteroiden
P450 C21	Congenitale bijnierhyperplasie Mannelijk pseudohermafroditisme Late onset form: PCOS	verlaagde bijniersteroiden (vnl. cortisol) verhoogd 17OH-progesteron verhoogd ACTH
P450 C11	Congenitale bijnierhyperplasie PCOS Mannelijk pseudohermafroditisme	verhoogd 17OH-progesteron verhoogd ACTH
17 β HSD	Milde vorm; PCOS Gestoorde puberteitsontwikkeling Pseudohermafroditisme bij mannen	laag testosteron, oestradiol verhoogde androsteendion en oestriol
Aromatase	Amenorroe Uitblijven puberteitsontwikkeling Onduidelijke genitalia externa & virilisatie Virilisatie tijdens zwangerschap (placentaire vorm)	verhoogd FSH en LH verlaagd oestradiol
5 α -reductase	Mannelijk pseudohermafroditisme Verminderde lichaamsbehaarung	normaal testosteron verlaagd dihydrotestosteron

Nucleaire hormoonreceptoren

Androgeenreceptor

Androgeenresistentie is meestal het gevolg van een dysfunctionerende androgeenreceptor (AR), die een brug slaat tussen enerzijds het steroïdhormoon en anderzijds de intracellulaire respons hierop. Het spectrum van genetische oorzaken van androgeenresistentie is enorm, variërend van deleties van het gehele gen, via deleties van exonen of enkele baseparen, tot "splice site"-mutaties, puntmutaties en verschillende "nonsense"- en "missense"-mutaties. Hoewel soortgelijke mutaties soms fenotypisch totaal verschillende beelden kunnen opleveren en derhalve DNA-analyse slechts van beperkte waarde lijkt, kan het van prognostisch belang zijn de aard van het genetisch defect te achterhalen (54). In het algemeen kan men stellen dat ernstige of grote deleties aanleiding geven tot complete androgeenresistentie, terwijl puntmutaties vaak tot partiële androgeenresistentie leiden. Bij complete androgeenresistentie zal meestal een fenotypische vrouw ontstaan (testiculaire feminisatie). Alleen bij partiële ongevoeligheid ontstaan mannelijke fenotypen, gekenmerkt door hypospadiën en scrotum bifidum en inguinale testes (Reifenstein-syndroom). Er is meestal sprake van azoöspermie. FSH- en testosteronspiegels zijn normaal of licht verhoogd terwijl de LH-serumspiegel sterk verhoogd is (54). Een aparte subgroep wordt gevormd door patiënten met de zogenaamde "Late onset X-linked Spinal and Bulbar Muscular Atrophy", ook wel "Kennedy disease" genoemd. Ook hier betreft het een mutatie in de androgeenreceptor (AR), echter de onderliggende mutatie is specifiek voor dit ziektebeeld (55). In het eerste exon van de AR komen variabele tandemherhalingen van CAG-tripletten voor. Het aantal tripletten is polymorf en varieert van persoon tot persoon. In gezonde individuen is het aantal meestal tussen de 9 en 36, terwijl bij patiënten met Kennedy disease het aantal tussen de 38 en 62 ligt. Als gevolg hiervan neemt de lengte van de polyglutaminecomponent aan het N-terminale einde van de receptor toe. Dit uiteinde is vooral van belang bij de activatie van genen die onder controle staan van de AR. Bij toegenomen lengte zal deze activatie trager of in het geheel niet plaatsvinden, resulterend in het ziektebeeld. Meestal worden de endocrinologische afwijkingen (verhoogd LH en normaal FSH en testosteron), samen met een hypogonadisme pas na het ontstaan van de neurologische afwijkingen gezien.

Oestrogeenreceptor

In tegenstelling tot de androgeenreceptor zijn oestrogeenreceptordefecten zeldzaam (en mogelijk vaak leetaal). Recent is voor de eerste keer een oestrogeenreceptordefect in een mannelijke patiënt van 28 jaar beschreven. Er waren normale virilisatieverschijnselen in combinatie met een toegenomen lengtegroei a.g.v. laat sluiten van de epifysair schijven, een beeld sterk gelijkend op dat van een aromatasedeficiëntie (zie eerder). Serumgonadotrofine- en oestrogeenspiegels waren sterk verhoogd en er was geen respons op hoge doses exogeen toegediend oestrogeen. De mutatie

bleek te berusten op een C- naar T-transitie in codon 157 in exon 2 van het gen en resulteerde in een pre-matuur stopcodon. Bij de patiënt bleek het om een homozygote mutatie te gaan en zijn zussen en beide ouders waren heterozygoot voor het gemuteerde gen. Daarnaast bleek er sprake van een defecte spermatogenese (56).

Overige condities

Immotile cilia syndrome

Het betreft een congenitaal defect in de spermio-genese a.g.v. afwezigheid van dyneïne-armen die de microtubuli in de spermatozoastaarten verbinden. Ook de cilia van de luchtwegen kunnen aangedaan zijn en indien er een situs inversus aanwezig is spreekt men van het syndroom van Kartagener. Het syndroom erft autosomaal recessief over en kan familiair voorkomen. Het betreffende gen is niet bekend (1).

Conclusie

Het wordt steeds duidelijker dat veel vormen van mannelijke vruchtbaarheidsstoornissen, die eerder als idiopathisch werden betiteld, een genetische oorzaak hebben. Van sommige afwijkingen is het gen dat als veroorzaker gezien moet worden bekend, terwijl bij andere beelden alleen de chromosomale regio bekend is, of aangenomen mag worden dat deze genetisch bepaald zijn (zonder dat het gen of een regio bekend is). Het is van belang dat de clinicus weet heeft van deze nieuwe bevindingen, zeker als het om voortplantingsgeneeskunde gaat. Bij een groeiend aantal ziektebeelden -die vroeger als onbehandelbaar te boek stonden- nemen de behandelmogelijkheden en de kwaliteit van leven duidelijk toe zodat deze patiënten, vaker dan in het verleden, ook hulp zullen vragen bij voortplanting. Kennis met betrekking tot het ziektebeeld, de prognose en de overerfbaarheid is daarom van groot belang voor de clinicus in de voortplantingsgeneeskunde die deze paren adequaat moet counselen.

Literatuur

1. Nieschlag E, Behre HM. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 2000.
2. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for post-natal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997; 17: 363-368.
3. Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, Stetten G, Goodfellow PN, Migeon CJ et al. The role of the sex-determining region Y gene in the etiology of 46,XX maleness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 690-695.
4. Hargreave TB. Genetics and male infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 207-219.
5. Paracchini S, Stuppia L, Gatta V, Palka G, Moro E, Foresta C et al. Y-chromosomal DNA haplotypes in infertile European males carrying Y-microdeletions. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 671-676.
6. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 933-943.

7. Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, Rolf C, Abshagen K, Kamischke A et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in AZoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* 1997; 67: 542-547.
8. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15: 1431-1434.
9. Simoni M. Molecular diagnosis of Y chromosome microdeletions in Europe: state-of-the-art and quality control. *Hum Reprod* 2001; 16: 402-409.
10. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod* 1999; 14: 2320-2322.
11. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001; 3: 359-371.
12. Beales PL, Katsanis N, Lewis RA, Ansley SJ, Elcioglu N, Raza J et al. Genetic and mutational analyses of a large multiethnic Bardet-Biedl cohort reveal a minor involvement of BBS6 and delineate the critical intervals of other loci. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 606-616.
13. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999; 36: 437-446.
14. Kerem B, Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 65-73.
15. Mak V, Zielenski J, Tsui LC, Durie P, Zini A, Martin S et al. Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia. *JAMA* 1999; 281: 2217-2224.
16. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 117-133.
17. Stuhmann M, Dork T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia* 2000; 32: 71-83.
18. Dork T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, Wiczorek D, Bohm I, Mayerova A et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet* 1997; 100: 365-377.
19. Kerem E, Rave-Harel N, Augarten A, Madgar I, Nissim-Rafinia M, Yahav Y et al. A cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splice variant with partial penetrance associated with variable cystic fibrosis presentations. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1914-1920.
20. Elswawi MM, Pryor JP, Kluffio G, Barnes C, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 468-470.
21. van de Burgt DB, I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 2000; 94: 46-51.
22. Imbeaud S, Josso N, Belville C, Messika-Zeitoun L, Rey R, Picard JY. [Molecular biology of the persistent Mullerian duct syndrome] Biologie moleculaire du syndrome de persistance des canaux de Muller. *Contracept Fertil Sex* 1996; 24: 613-616.
23. Imbeaud S, Belville C, Messika-Zeitoun L, Rey R, di Clemente N, Josso N et al. A 27 base-pair deletion of the anti-mullerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent mullerian duct syndrome. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1269-1277.
24. Diemer T, Desjardins C. Developmental and genetic disorders in spermatogenesis. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 120-140.
25. Mastrogiovanni I, Bonanni G, Menegazzo E, Santarossa C, Pagani E, Gennarelli M et al. Clinical and hormonal aspects of male hypogonadism in myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 59-65.
26. Young J, Rey R, Couzinet B, Chanson P, Josso N, Schaison G. Antimullerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2696-2699.
27. 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: 311-326.
28. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Nachtigall LB, Boepple PA et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4388-4395.
29. Parenti G, Rizzolo MG, Ghezzi M, Di Maio S, Sperandio MP, Incerti B et al. Variable penetrance of hypogonadism in a sibship with Kallmann syndrome due to a deletion of the KAL gene. *Am J Med Genet* 1995; 57: 476-478.
30. Meschede D, Behre HM, Nieschlag E, Horst J. [The Kallmann syndrome. Its pathophysiology and clinical picture] Kallmann-Syndrom. Pathophysiologie und Klinik. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 1436-1442.
31. Achermann JC, Weiss J, Lee E, Jameson JL. Inherited disorders of the gonadotropin hormones. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 89-96.
32. Kottler ML, Counis R, Bouchard P. Mutations of the GnRH receptor gene: a new cause of autosomal-recessive hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Med Res* 1999; 30: 481-485.
33. Caron P, Chauvin S, Christin-Maitre S, Bennet A, Lahlou N, Counis R et al. Resistance of hypogonadic patients with mutated GnRH receptor genes to pulsatile GnRH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 990-996.
34. de Roux N, Young J, Misrahi M, Schaison G, Milgrom E. Loss of function mutations of the GnRH receptor: a new cause of hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12 Suppl 1: 267-275.
35. de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1597-1602.
36. Layman LC, Peak DB, Xie J, Sohn SH, Reindollar RH, Gray MR. Mutation analysis of the gonadotropin-releasing hormone receptor gene in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1997; 68: 1079-1085.
37. Pralong FP, Gomez F, Castillo E, Cotecchia S, Abuin L, Aubert ML et al. Complete hypogonadotropic hypogonadism associated with a novel inactivating mutation of the gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3811-3816.
38. Deladoey J, Fluck C, Buyukgebiz A, Kuhlmann BV, Eble A, Hindmarsh PC et al. "Hot spot" in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1645-1650.
39. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326: 179-183.
40. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1998; 338: 1729-1732.
41. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000; 21: 551-583.
42. Themmen AP, Martens JW, Brunner HG. Activating and inactivating mutations in LH receptors. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 137-142.
43. Liu G, Duranteau L, Carel JC, Monroe J, Doyle DA, Shenker A. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. *N Engl J Med* 1999; 341: 1731-1736.

44. Giacaglia LR, Kohek MB dF, Carvalho FM, Fragoso MC, Mendonca B, Latronico AC. No evidence of somatic activating mutations on gonadotropin receptor genes in sex cord stromal tumors. *Fertil Steril* 2000; 74: 992-995.
45. Tapanainen JS, Vaskivuo T, Aittomaki K, Huhtaniemi IT. Inactivating FSH receptor mutations and gonadal dysfunction. *MolCell Endocrinol* 1998; 145: 129-135.
46. Huhtaniemi I. The Parkes lecture. Mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: what do they teach us about reproductive physiology? *J Reprod Fertil* 2000; 119: 173-186.
47. Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. An activating mutation of the follicle-stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1367-1370.
48. Simoni M, Gromoll J, Hoppner W, Kamischke A, Krafft T, Stahle D et al. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 751-755.
49. Perez MM, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3365-3369.
50. Laven, JS. and Fauser, BC. Genetics of human reproductive dysfunction. *Tijdschr Fertil Ond* 1998; 12: 52-61.
51. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070-3078.
52. White PC. Congenital adrenal hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 17-41.
53. Lee H. CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet* 2001; 59: 293-301.
54. Loy CJ, Yong EL. Sex, infertility and the molecular biology of the androgen receptor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 315-321.
55. Patrizio P, Leonard DG. Expansion of the CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor gene and male infertility: a controversial association. *J Androl* 2001; 22:748.
56. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056-1061.

Summary

Genetic causes of male fertility problems. Laven JSE. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 293-301.

Due to recent advances in molecular biology, many studies have been undertaken attempting to unravel genetic defects that underlie male reproductive disorders. Until recently it seemed that genetic causes of infertility accounted for only a small proportion of males representing with reproductive dysfunction. Cases with well-defined single-gene defects have provided invaluable information regarding structure-function relationships of affected hormones. However, these individuals are likely to represent only the most severe cases in a wide spectrum of genetic abnormalities affecting male reproduction. It is clear that further comprehension of these extreme cases will provide the basis for elucidation of more common reproductive disorders involving multiple genes. This article attempts to provide the reader with an overview of recently described patients in whom the gene defect has been described at a molecular level.

Key-Words: male fertility problems; molecular genetics; sex hormones; autosomes; steroid biosynthesis; testes

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 301-308

De spermabank: cryopreservatie van menselijk semen met diverse toepassingen

P.M.W. JANSSENS¹ en J.K. de BRUYN²

Cryopreservatie van menselijk sperma, alhoewel nog immer in de taboesfeer, is de laatste 25 jaar meer en meer een standaardbehandelingsoptie geworden in situaties van (reële of te voorziene) vruchtbaarheidsproblematiek. De laboratoriumtechnieken voor succesvolle cryopreservatie van humaan sperma zijn uitgekristalliseerd. De eisen waaraan een semenmonster moet voldoen om na cryopreservatie voldoende kans op verwekking van de bevruchtingstechniek die wordt toegepast, min of meer helder en aan te geven. Met de

sinds enige jaren beschikbaar gekomen hoog-technologische in-vitro-bevruchtigstechnieken lijkt het minimum van slechts één benodigde levende spermatozoë thans bereikt. De nagestreefde veiligheids garanties zijn in kaart gebracht en kunnen afhangen van het type toepassing, i.c. de leveranciers en gebruikers van het semen. De toepassingen van cryo-gepreserveerd semen variëren van eigen semen voor eigen gebruik, tot aan donorsemen te gebruiken voor specifieke of willekeurige recipiënten. Om ontoelaatbare verwisselingen te voorkomen en de vereiste veiligheid te kunnen garanderen wordt gewerkt volgens strikte protocollen, begeleid door een sluitend administratief systeem. Wetgeving en verdere regelgeving, waaraan dezer dagen gewerkt wordt, bedden de cryopreservatie van semen- en gameetdonatie in in de solide structuur die mag worden verwacht van een activiteit waarmee menselijke voortplanting wordt verkregen.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem¹ en Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Gynaecologie/Fertiliteit, sectie KID en andrologische Cryopreservatie². Bestuursleden^{1, 2} van de Nederlands-Belgische Vereniging voor Kunstmatige Inseminatie, NBVKI.

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem
e-mail: PJanssens@Rijnstate.nl

Trefwoorden: cryopreservatie; menselijk sperma; semen; spermabank; veiligheid; kunstmatige inseminatie; KID; donor