



V. Trabajos de investigación básica o clínica presentados por escrito  
"Carlos Espinosa Flores"

## Mutación del Gen del Receptor de la Hormona Liberadora de Gonadotropina en dos pacientes con Hipogonadismo Hipogonadotrópico Congénito Normósmico.

### ANTECEDENTES:

El Hipogonadismo Hipogonadotrópico Congénito (HHC) femenino es un trastorno raro caracterizado por falta de desarrollo puberal e infertilidad, debido a una producción, secreción o acción deficiente de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH). El HHC puede ocurrir asociado con anosmia, conocido como Síndrome de Kallmann, o puede ocurrir sin anomalías olfatorias asociadas, denominado Hipogonadismo Hipogonadotrópico Congénito Normósmico (HHCN). Estudios genéticos de pacientes con HHC han identificado defectos monogénicos y oligogénicos en varios genes que regulan la síntesis, secreción y acción de GnRH o el desarrollo embrionario y la migración de las neuronas de GnRH. El gen del *Receptor de la Hormona Liberadora de Gonadotropina* (GNRHR) fue uno de los primeros genes implicados en el HHCN. El gen GNRHR está ubicado en el cromosoma 4q13.2-3, comprende tres exones codificantes y codifica el receptor de GnRH. El receptor de GnRH se expresa principalmente a nivel de las células gonadotrópicas de la hipófisis, y su activación induce la secreción de LH y FSH. Las mutaciones del GNRHR explican alrededor de 3.5 a 16% de los casos esporádicos y hasta 40% de los casos familiares de HHCN, siendo la causa genética conocida más común de la misma. La herencia es autosómica recesiva y los pacientes suelen tener mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas. El diagnóstico se basa en la existencia de niveles bajos de hormonas sexuales, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), sin lesión anatómica en el tracto hipotálamo-hipofisario, y sin otras deficiencias de hormonas hipofisarias.

**OBJETIVO:** Las mutaciones en el gen del GNRHR causan HHNC. El objetivo de este estudio es presentar dos casos clínicos de HHNC con mutación en el gen de GNRHR.

### DESCRIPCIÓN DE CASOS:

**Paciente 1:** Femenina de 18 años que ingresa al INPer en mayo del 2021 por amenorrea primaria. A la exploración física con adecuado desarrollo de caracteres sexuales secundarios, refiere pubarca a los 16 años, con vello axilar y genital presente, Tanner genital 3, refiere telarca a los 17 años, Tanner mamario 3, con olfacción presente.

**Paciente 2:** Femenina de 29 años que ingresa al INPer en marzo de 2021 por infertilidad primaria de 3 años de evolución y amenorrea secundaria de 2 años. Con antecedente de pubertad retrasada y amenorrea primaria con menstruaciones inducidas con anticonceptivos orales a los 18 años, a la exploración física con adecuado desarrollo de caracteres sexuales secundarios, olfacción presente.

### CONCLUSIONES:

En ambas pacientes se realizó panel de análisis de secuenciación y delección/duplicación de 46 genes para Hipogonadismo Hipogonadotrópico, en la paciente 1 se encontraron dos variantes patogénicas en el gen GNRHR, c.416G>A [p.Arg139His] heterocigota y c.785G>A [p.Arg262Gln] heterocigota; en la paciente 2 se encontró una variante patogénica en el gen GNRHR c.416G>A [p.Arg139His] homocigota y una de significado incierto en el gen SEMA3A c.58G>A [p.Ala20Trh] heterocigota. Las mutaciones de los genes encontrados en ambas pacientes han sido reportados previamente en otros casos con HHCN. En las 2 pacientes, se identificaron sustituciones en Arg139His dentro del gen GNRHR, en la paciente 1, esta mutación se encontró en estado heterocigoto compuesto, mientras que en la paciente 2 era homocigoto. Se ha demostrado que la mutación p.Arg139His causa la pérdida completa de la función del GNRHR *in vitro*, mientras que la mutación p.Arg262Gln es parcialmente inactivante del receptor. Aunque no hay características fenotípicas particulares asociadas con defectos del GNRHR, es uno de los genes más comúnmente afectados en el HHCN y debería ser el primer candidato para el análisis genético. Es importante destacar que en pacientes con HHCN la disminución de AMH no es indicativa de una disminución de la reserva folicular. Se debe informar a las mujeres con HHCN que su infertilidad es tratable, e incluso puede haber reversión espontánea del hipogonadismo hasta en un 15% de los casos, pero se debe advertir sobre la posibilidad de que su descendencia herede la mutación, en especial si su pareja proviene de la misma región geográfica. Sin embargo, el modo de herencia autosómico recesivo del HHCN, junto con su naturaleza tratable y que no pone en peligro la vida, hace que los diagnósticos previos a la implantación sean innecesarios en la mayoría de los casos.

### Antropometría, características clínicas, laboratorios y estudios de gabinete:

Características:	Paciente 1			Paciente 2		
Peso	51.1 kg			89.7 kg		
Talla	1.52 m			1.70 m		
Pubarca	16 años			18 años (inducida)		
FSH	1.42 mUI/mL			0.19 mUI/mL		
LH	0.82 mUI/mL			0.10 mUI/mL		
Estradiol	<5 pg/mL			8.41 pg/mL		
Progesterona	0.29 ng/mL			0.34 ng/mL		
PRL	8.88 ng/mL			3.91 ng/mL		
TSH	2.09 uUI/mL			2.32 uUI/mL		
T4L	1.42 ng/dL			1.31 ng/dL		
T3T	154 ng/dL			170.2 ng/dL		
Cortisol	12.8 µg/dL			11.5 µg/dL		
HAM	0.88 ng/mL			0.77 ng/mL		
Prueba análogo GNRH	FSH basal	FSH 60 min	FSH 90 min	NA		
	1.31 mUI/mL	5.1 mUI/mL	5.70 mUI/mL			
	LH basal	LH 60 min	LH 90 min	NA		
	0.64 mUI/mL	7.8 mUI/mL	7.53 mUI/mL			
	E <sub>2</sub> basal	E <sub>2</sub> 60 min	E <sub>2</sub> 90 min	NA		
	<5 pg/mL	<5 pg/mL	<5 pg/mL			
Ultrasonido pélvico	Útero: 34 x 10 x 15 mm			Útero: 43 x 18 x 30 mm		
	Endometrio: no valorable			Endometrio 6.4 mm		
	OD: 14 x 8 x 15 mm	OI: 12 x 7 x 11 mm	0.9 cc.	OD: 14 x 8 x 10mm	OI: 10 x 4 x 6 mm	0.1 cc.
RMN	Hipofisis de situación habitual con adecuada relación neuro- adenohipofisis y realce heterogéneo sin confirmar lesión.			Relacion neuro-adenohipofisis alterada, la neurohipofisis es de tamaño menor a lo esperado. Sin presencia de realces anómalos.		
Anosmia	Negativo			Negativo		
Mutaciones	-Variante patogénica del gen GNRHR c.416G>A (p.Arg139His) heterocigota. -Variante patogénica del gen GNRHR c.785G>A (p.Arg262Gln) heterocigota.			-Variante patogénica del gen GNRHR c.416G>A (p.Arg139His) homocigota. -Variante del significado incierto del gen SEMA3A c.58G>A (p.Ala20Trh) heterocigota.		

### BIBLIOGRAFÍA:

- Gonçalves CI, Aragüés JM, Bastos M, Barros L, et al. GNRHR biallelic and digenic mutations in patients with normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect.* 2017;6(6):360–6.
- Beneduzzi D, Trarbach EB, Min L, Jorge AAL, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in patients with a wide spectrum of pubertal delay. *Fertil Steril.* 2014;102(3).
- Zernov N, Skoblov M, Baranova A, Boyarsky K. Mutations in gonadotropin-releasing hormone signaling pathway in two HH patients with successful pregnancy outcomes. *Reprod Biol Endocrinol [Internet].* 2016;14(1):1–6.
- Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott MF, Balasubramanian R, Quinton R, Plummer L, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: Resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):861–70.