

# MUTAÇÃO RARA em HOMOZIGOTIA no GENE do RECETOR da HORMONA LIBERTADORA das GONADOTROFINAS (*GNRHR*) em DOENTE com HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO ISOLADO CONGÉNITO

*Teresa Dias*<sup>1</sup>, *Iris Pereira-Caetano*<sup>2</sup>, *Joaquim Garcia e Costa*<sup>1</sup>, *João Gonçalves*<sup>2</sup> 1-Hospital Cuf Infante Santo; 2- Departamento de Genética Humana, Inst.Nac. Saúde Dr Ricardo Jorge. Lisboa.

**INTRODUÇÃO:** O hipogonadismo hipogonadotrófico isolado congénito (HHI) caracteriza-se pela falência parcial ou completa do desenvolvimento pubertário na maioria dos casos devido à falta de estímulo das gonadotrofinas induzido pela GnRH. Face à presença ou ausência de olfato o HHI divide-se em dois síndromes: HHI com hiposmia/anosmia ou Síndrome de Kallmann (SK) e HHI com olfacto normal (HHIn). HHIn representa cerca de 40% dos casos de HHI. O HHI pode ser devido a diferentes mutações identificadas em mais de quinze genes. Em cerca de 40%-50% do HHIn familiar e em ~17% dos doentes com a forma esporádica da doença, têm sido identificadas mutações no gene *GNRHR*. Neste trabalho descreve-se um caso esporádico de HHIn associado a uma mutação rara em homozigotia do gene *GNRHR*.

**CASO CLÍNICO:** Doente sexo masculino, 37 anos, caucasiano, recorre à consulta para reavaliação hormonal. Refere cirurgia aos 6 anos por criptorquidia bilateral. Nascido de gravidez normal, sem história de consanguinidade dos pais; sem história familiar conhecida de atraso pubertário. Ao longo de anos fez terapêutica hormonal injectável (cuja designação desconhece) de forma irregular, que abandonou aos 27 anos por “não ver resultados”. Obesidade grave desde a adolescência. Peso máximo 150 Kg aos 34 anos. Perda de 56 Kg nos últimos 18 meses (dieta+exercício). Exame físico: ausência de pêlos na face; Alt. 192cm; Enverg. 197cm; Peso 96,3kg; IMC 26; ginecomastia bilateral; testículos atroficos (< 4mL) e micropénis. Sem alterações olfactivas, auditivas ou outras. Avaliação bioquímica: Testosterona total (TT) 71.5 ng/dL (VR 241-827); FSH 0.62 mUI/mL (VR 1.4-18.1); LH <0.07 mUI/mL (VR 1.5-9.3). Doseamentos das restantes hormonas hipofisárias normais; beta-gonadotrofina coriónica normal. A RM hipotálamo-hipofisária não revelou alterações e a densitometria óssea foi compatível com osteopénia do colo do fémur (Tscore:-1.3) e trabecular (Tscore:-1.8). Cariotipo 46,XY. Iniciou testosterona transdérmica 50 mg/dia. TT um mês após início da terapêutica: 737 ng/dL.

**ESTUDO MOLECULAR:** Extração de DNA genómico de sangue periférico, amplificação enzimática dos 3 exões do gene *GNRHR* e sequenciação cíclica pelo método de Sanger. A análise molecular revelou a presença da alteração c.924\_926delCTT (p.Phe309del), em homozigotia, no exão 3 do gene *GNRHR*. O estudo complementar dos progenitores revelou, em ambos, a presença em heterozigotia da referida mutação.

**DISCUSSÃO:** Evidencia-se que no presente doente a alteração c.924\_926delCTT foi detectada em homozigotia tendo-se comprovado o genótipo do mesmo através do estudo dos seus progenitores. Esta alteração já foi descrita em heterozigotia composta (associada a outra mutação diferente no mesmo gene) em dois doentes com HHI (não familiares)<sup>1,2</sup> e em heterozigotia em dois familiares (pai e filha, ambos com atraso pubertário)<sup>2</sup>, sendo esta a primeira vez que é descrita em homozigotia. Trata-se de uma alteração extremamente rara em que o estudo molecular permite inferir que houve falência na ativação do eixo gonadotrófico desde a vida intrauterina. O defeito molecular identificado, poderá ter condicionado a integração/posicionamento do *GNRHR* na membrana celular, o que terá bloqueado o estímulo da GnRH que induz à síntese de FSH e de LH, permitindo explicar o HHI congénito do doente em causa.

<sup>1</sup>Hiéronimus S et al 2013,28<sup>eme</sup>Cong.Soc.Franc.Endoc.Abst.Book:P271. <sup>2</sup>Vaarahti K et al 2011, Fertil and Steril 95:2756